KRZYSZTOF L. KRZYSTYNIAK

KORONAWIRUS

COVID-19 | MERS | SARS

epidemiologia | leczenie | profilaktyka

KORONAWIRUS

COVID-19 | MERS | SARS

epidemiologia | leczenie | profilaktyka

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Autor
Krzysztof L. Krzystyniak

Redaktor
Piotr Doroba

Korekta redakcyjna
Alicja Paciorek-Kolbus

Projekt okładki i redakcja techniczna
Medyk Sp. z o.o.

Wydanie II
uzupełnione, nadesłane: 24-09-2020 r.

Copyright by: K.L. Krzystyniak & Medyk Sp. z o.o., 2020 r.

ISBN: 978-83-64045-94-3

Wydawca
Medyk Sp. z o.o.
www.medyk.com.pl
tel. 22 666 43 32
fax: 22 664 04 51
infolinia: 0 801 55 45 42
e-mail: poczta@medyk.com.pl

Księgarnia internetowa: www.sklep.medyk.com.pl

All rights reserved. Wszelkie prawa zastrzeżone. Żaden z fragmentów tej książki nie może być powielany ani rozpowszechniony za pomocą urządzeń elektronicznych, mechanicznych, kopiujących, nagrywających i innych – bez pisemnej zgody Autorów i Wydawcy.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

W dobie pandemii wirusa COVID-19 wszyscy bez wyjątku i bezwzględnie mamy przestrzegać ogólnych zasad higieny:

- **Noś maseczki chroniące drogi oddechowe: nawet najprostsze papierowe maseczki na usta i nos redukują 10-krotnie szybkość przepływu powietrza, znacząco hamując rozprzestrzenianie się wirusa.**
- **Możesz być bezobjawowym nosicielem wirusa, noś maseczki - chronisz w ten sposób innych.**
- **Noś rękawiczki: wirus może być aktywny nawet kilka dni na przedmiotach, meblach, poręczach, klamkach, itp.**
- **Często myj ręce z użyciem wody, mydła oraz środka dezynfekującego.**
- **Zachowuj odpowiednie środki ostrożności w kontaktach z osobami, zwłaszcza chorymi, które mają objawy grypopodobne, kaszel, gorączkę.**
- **Unikaj spożywania żywności przygotowanej w nieodpowiednich warunkach sanitarnych.**
- **Myj owoce i warzywa przed spożyciem.**
- **Ucz dzieci tego wszystkiego, przypominaj starszym osobom o tych zasadach.**

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Spis treści

05. Wykaz skrótów i terminów w j. angielskim (słowa kluczowe)
07. Od Wydawcy
08. Wstęp do wydania II
09. Epidemie

Rozdział I. COVID-19

16. Udoskonalony koronawirus COVID-19
19. Wyjątkowa infekcyjność koronawirusa COVID-19
21. Przebieg choroby
25. COVID-19 w warunkach europejskich
27. Złe rokowania
30. Dzieci w zasadzie nie chorują na koronawirusa, ale...
31. Leczenie infekcji COVID-19
36. Różnice w reakcji na wirusa COVID-19 – pytania i wątpliwości
39. Piśmiennictwo

Rozdział II. Pół roku pandemii COVID-19 – nowe doświadczenia

42. Strategia „DDM" (dezynfekcja – dystans – maseczki), czerwone strefy, lokalne restrykcje
43. Azjaci witają się ostrożnie
43. Maseczka nie zwalnia od myślenia
44. Przyłbice nie chronią
45. Indywidualny pacjent, indywidualna odporność. Kto zachoruje?
46. Szczepionki anty-COVID-19: przypuszczalnie długa droga do sukcesu
48. Cel szwedzkiego eksperymentu: odporność społeczna
49. Ciężki i lekki przebieg choroby – dwa różne profile zwalczania wirusa
50. Lekki przebieg choroby – lepsze rokowania w razie reinfekcji
51. Chronią nas nasze geny
52. Dzieci też chorują, lecz liczba chorych dzieci jest minimalna
52. Otyli bardziej zagrożeni
53. Cukrzyca obniża szanse wyzdrowienia
54. Mężczyźni mają gorsze szanse niż kobiety
56. Testosteron decyduje o męskim zdrowiu?
58. Utrata węchu i smaku nie występuje u 100% chorych na wirusa COVID-19
58. Astma nie jest czynnikiem ryzyka dla wirusa COVID-19?
58. Techniki wykrywania koronawirusa: w pierwszej fazie było kiepsko, będzie lepiej?
- Wykrywanie z krwi
- Wykrywanie z wymazu z nosa/gardła
- Testy genetyczne RT-PCR

63. Receptor ACE2 dla wirusa COVID-19
64. Piśmiennictwo

Rozdział III. MERS

68. Środkowoazjatycki koronawirus MERS
71. Piśmiennictwo

Rozdział III. SARS

74. SARS – pierwszym wirusem o światowym zasięgu epidemii
74. Wirus SARS bardziej zakaźny od Eboli?
79. Na naszych oczach: światowa epidemia SARS
80. Gdyby epidemia wydarzyła się u nas...
82. Piśmiennictwo
83. Leksykon – niektóre definicje i określenia
85. Posłowie
89. Przegląd piśmiennictwa

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Wykaz skrótów i terminów w języku angielskim (słowa kluczowe)

- **Badania asocjacyjne całego genomu GWAS:** *genome-wide association studies*
- **Białko niestrukturalne NSP:** *non-structural protein*
- **Białko ostrej fazy (CRP)**: *C-reactive protein Prokalcytonina (PCT)*
- **Błona/białko M: membrane**
- **Centra kontroli chorób CDC**: *Centers for Disease Control/USA*
- **Ciągła nerkowa terapia zastępcza CRRT**: *continuous renal replacement therapy*
- **Czynnik martwicy nowotworów TNF:** *tumor necrosis factor*
- **Dehydrogenaza mleczanowa LDH:** *lactate dehydrogenase*
- **D-dimery**: *D-dimers*
- **Domena wiązania receptora RBD**: *receptor-binding domain*
- **Emulsyjny PCR; ddPCR:** digital droplet polymerase chain reaction
- **Europejskie Monitorowanie Śmiertelności EuroMOMO**: *European Mortality Monitor*
- **Farmaceutyki celujące w wirusa**: v*irus-targeting antivirals*
- **Farmaceutyki przeciwwirusowe celujące w mechanizmy obronne gospodarza**: *host-targeting antivirals*
- **Fosforan chlorochiny**: *chloroquine phosphate;* Arechin®
- **Ftalhydrazyd sodowy**: s*odium phthahlhydrazide;* Tamerit®, Galavit®
- **Furyna**: *furin*
- **Główne kryterium wyodrębnienia danych**: *primary composite end point*
- **Hydroksychlorochina**: *hydroxychlorquine*; Plaquenil®
- **Indeks masy ciała BMI:** *body mass index*
- **Jakościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie realnym qRT-PCR:** *qualitative real time polymerase chain reaction PCR*
- **Kolec (wysięgnik) wirusowy**: *spike*
- **Kompleks białek rybonukleoproteinowych RNP**: *ribonucleide protein*
- **Komórki B pamięci (immunologicznej) MBC:** *memory B cells*
- **Komórki NK**: *natural killers*
- **Koronawirus bydła BCV**: *bovine coronavirusBCV*
- **Koronawirus indyków**: *turkey coronavirus TCV*
- **Koronawirus kotów FIPV**: *feline infectious peritonitis virus FIPV*
- **Koronawirus myszy MHV3**: *mouse hepatitis virus MHV3*
- **Koronawirus psów CCV**: *canine coronavirus CCV*
- **Koronawirus szczurów RCV**: *rat coronavirus RCV*
- **Koronawirus świń PEDV**: *porcine epidemic diarrhea virus PEDV*
- **Koronawirus HEV**: *hemagglutinating encephalitis virus HEV*
- **Kroronawirus TGEV**: *transmissible gastroenteritis virus TGEV*
- **Koronawirusowy bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej MERS-CoV**: *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*
- **Limit wykrywalności LOD:** *level of detection*
- **Niedodma**: *atelectasis*
- **Nukleokapsyd**: *nucleocapside*

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

- **Płyn płukania oskrzelowo-pęcherzykowego BALF**: *bronchoalveolar lavage fluid*
- **Odporność nabyta/adaptacyjna:** *adaptive immunity*
- **Odporność stadna/społeczna:** *herd immunity*
- **Odporność wrodzona**: *innate immunity*
- **Odporność wytrenowana:** *trained immunity*
- **Odporność wytrenowana**: *trained immunity*
- **Otoczka E:** *envelope*
- **Pozaustrojowe natlenienie krwi ECMO**: *extracorporeal membrane oxygenation*
- **Prokalcytonina (PCT)**: *procalcitonin*
- **Recenzowane (prace naukowe):** *peer reviewed*
- **Receptor dipeptydylopeptydazy 4 DPP4:** *dipeptidil peptidase 4*
- **Reakcja łańcuchowa polimerazy PCR:** *polymerase chain re action; patrz: RT-PCR*
- **Receptor konwertazy angiotensyny typu 2 ACE2**: *angiotensin convertase enzyme 2*
- **Receptory zaawansowanych produktów końcowych glikacji RAGE: r***eceptors for advanced glycation end products*
- **Receptory typu Toll:** *Toll-like receptors*
- **RT-PCR (transkrypcja w czasie rzeczywistym):** *real time polymerase chain re action*
- **rt-PCR (transkrypcja odwrotna):** *reverse transcription - polymerase chain reaction*
- **Serokonwersja**: *seroconversion*
- **Starzenie się układu odpornościowego**: immunosenescence
- **Światowa Organizacja Zdrowia (WHO)**: *World Health Organisation*
- **Test immunoenzymatyczny ELISA:** *enzyme-linked immunosorbent analysis*
- **Test diagnostyczny amplifikacji kwasów nukleinowych NAAT:** *nucleic acid amplification test*
- **Układ reniny-angiotensyny RAS**: *renin–angiotensin system*
- **Układ reniny-angiotensyny- aldosteronu RAAS:** *renin–angiotensin- aldosterone system*
- **Utrata lat w zdrowiu DALY**: *Disability Adjusted Life Years*
- **Wirus Bliskiego Wschodu zespołu niewydolności oddechowej MERS**: *Middle East respiratory syndrome*
- **Wirus wątrobowy typu C HCV**: *hepatitis C viru*s
- **Wirusowe wielozasadowe miejsce cięcia**: *polybasic cleavage site*
- **Współczynnik ryzyka/hazardu HR:** *hazard ratio*
- **Wzorce molekularne swoiste dla patogenów PAMPS:** *pathogen-associated molecular patterns*
- **Zaawansowane produkty końcowe glikacji AGE:** *advanced glycation end products*
- **Zakrzepica:** *thrombosis*
- **Zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej SARS**: s*evere acute respiratory syndrome*
- **Zespół ostrej niewydolności płuc (ARDS)**: *acute respiratory distress syndrome*
- **Zespół starzenio-zapalny:** *inflammaging*
- **Zezwolenie na używanie w sytuacjach awaryjnych EUA:** *emergency use authorization*

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Od Wydawcy

Przed Państwem drugie wydanie książka, nad którą pracował cały nasz Zespół. Pierwsze wydanie książki powstało w ekspresowym tempie, w warunkach ograniczeń dotyczących przemieszczania się, zarządzeń stanu epidemii oraz kwarantanny.

Wraz z Autorem prosiliśmy o wyrozumiałość i przepraszamy za nieuniknione w tych warunkach potknięcia. Naszą motywacją i staraniem było, aby w miarę szybko doręczyć Czytelnikowi zwięzły, przystępny i obiektywny opis epidemii, właściwości wirusa, możliwości leczenia i profilaktyki.

Teraz oddajemy w Państwa ręce drugie wydanie książki **-** poprawione i uzupełnione o nowy rozdział "Pół roku pandemii COVID-19". Mamy nadzieję, że publikacja będzie pomocna w zrozumieniu mechanizmów zakażeń i profilaktyki zakażeń.

Publikacja zawiera najnowsze doniesienia z fachowej międzynarodowej literatury medycznej.

Pojawienie się w Chinach w 2003 r. koronawirusa SARS nie miało światowego zasięgu. Już w początkowym okresie rozszerzania się wirusa wydaliśmy w naszym wydawnictwie książkę „SARS i inne nowe epidemie" (Stefan Ball®), której fragmenty dołączyliśmy do tego wydania. Ostrzegaliśmy wtedy przed potencjalnym zagrożeniem związanym z nowymi epidemiami. Nie mogliśmy się wówczas spodziewać, że po kilkunastu latach podobny, zmutowany wirus zaatakuje świat.

W tym trudnym okresie epidemii obserwujemy wzrastającą solidarność społeczeństwa i chęć niesienia pomocy chorym, ich rodzinom, osobom w kwarantannie, seniorom. Naszą pracą chcemy dołączyć się do zbiorowych wysiłków zwalczenia samej epidemii i ich skutków. Mamy nadzieję, że nasza praca będzie cegiełką w łańcuchu pomocy i współpracy w tych ciężkich czasach.

Redakcja wydawnictwa Medyk

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Wstęp do wydania II

Pierwsza wersja tej książki powstała na przełomie marca/kwietnia 2020 r., we wczesnej fazie rozprzestrzenia się wirusa na świecie. Następne pół roku światowego zmagania się z pandemią oprócz lawinowo wzrastającej liczby zaatakowanych przez wirusa krajów, wzrastającej liczby chorych i zmarłych z powodu wirusa COVID-19, przyniosło szum i chaos medialny. Komu wierzyć? Sprzeczne wypowiedzi specjalistów i polityków, lekarzy praktyków i ekspertów, celebrytów i dziennikarzy wprowadzały zamęt. Są osoby, które w ogóle negują istnienie wirusa, mimo że genetycy znają sekwencję – „miejsce w szeregu" – każdego z 30 tys. nukleotydów tworzących unikalny genom koronawirusa COVID-19 (dostęp online: virological.org., Wuhan-Hu-1, data: 10.01.2020; GenBank, kod dostępu: MN908947). Z równym skutkiem można negować odkrycie Kopernika. Jeżeli ktoś tam twierdził, że maseczka ogranicza tlen, cóż, dwója z praw fizyki. Jeżeli premier, o którym wiadomo, że jest z wykształcenia historykiem, mówił, że wirus poszedł już sobie „za morze", miał zapewne swoje polityczne cele. Ale jeżeli dwóch uniwersyteckich profesorów mieniących się genetykami neguje testy genetyczne, atakując „PCR-yzm", wówczas tracimy grunt. Na te ostatnie „wątpliwości" możemy odpowiedzieć od razu: z analizy porównawczej siedmiu dostępnych komercyjnych testów genetycznych wykorzystujących technikę PCR (*polymerase chain reaction*), wszystkie siedem w 100% wykrywały unikalne fragmenty genu koronawirusa COVID-19 [1].

Pytań jest sporo: czy podawane liczby chorych są wiarygodne i na ile? Czy nadciąga druga fala epidemii? Czy możemy liczyć na szczepionkę przeciw wirusowi?

Półroczne doświadczenia z wirusem nie pozwalają odpowiedzieć na wszystkie pytania, jednak w światowych opracowaniach naukowych poświęconych infekcji wirusowej COVID-19 nastąpiła wręcz eksplozja prac klinicznych, epidemiologiczno-analitycznych. Dość powiedzieć, że w ciągu pół roku liczba publikacji naukowych dotyczących wirusa COVID-19 w bazie Pubmed wzrosła o 3 rzędy wielkości, z 40 (początek marca 2020 r.) do… prawie 40 tys. Nie oznacza to, że znamy już odpowiedzi na wszystkie pytania, niemniej jednak wiedza o wirusie istotnie zwiększyła się w czasie pierwszych 6 miesięcy trwania pandemii. Uzupełniamy I wydanie książki o szereg danych pozyskanych w tym czasie, które pozwalają na bardziej precyzyjną ocenę wydarzeń związanych z wirusem COVID-19.

Żyjemy w trudnych czasach, profesjonalizm nie jest w cenie, tym bardziej należy się uznanie polskim specjalistom i personelowi medycznemu, nie tylko pracującym na co dzień w ciężkich warunkach, lecz również wymieniającym się swoimi doświadczeniami z międzynarodowym światem nauki. Dowodem tego jest liczba powstałych publikacji naukowych (przykłady z kilku miesięcy trwania pandemii) polskich autorów lub we współpracy z polskimi ośrodkami naukowymi, które cytowane są w aneksie na końcu książki.

Rozsądek podpowiada, by nasze własne opinie opierać na sprawdzonych wiadomościach. Czasopisma międzynarodowe w Pubmed, tzw. *peer-reviewed*, publikują prace naukowe wyłącznie po uprzedniej (pozytywnej) ocenie niezależnych recenzentów, specjalistów w danej dziedzinie. W II wydaniu książki proponujemy przegląd sprawdzonych informacji, różnego kalibru i znaczenia, niemniej jednak mogących wpłynąć na nasze postępowanie.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Epidemie

Wirus COVID-19 zaatakował świat i jest nieprzewidywalny w swoich skutkach zdrowotnych, gospodarczych i politycznych. Jest przeraźliwie zakaźny, rozprzestrzeniał się błyskawicznie po świecie wśród podróżnych przemieszczających się setkami tysięcy dziennie. Warto sobie uzmysłowić, że w czasie apogeum światowej epidemii, w lutym-marcu 2020 r. liczba połączeń lotniczych między Unią Europejską a Stanami Zjednoczonymi przekraczała 500 lotów dziennie: ponad 120 tys. pasażerów dziennie. W tym samym czasie w Europie dziennie odbywało się tysiące lotów – połączeń międzymiastowych i transkontynentalnych. Jest nas na świecie 7,5 mld ludzi i dlatego należy się spodziewać kolejnych epidemii, ponieważ epidemie dotyczą dużych skupisk ludzkich.

O skutecznym wygaszaniu epidemii nie decyduje zjadliwość zarazków czy łatwość zarażenia, lecz poziom edukacji sanitarnej, dyscyplina społeczeństwa oraz skuteczność działania służb sanitarnych.

Pojęcia „edukacji sanitarnej" i „skuteczności działania służb sanitarnych" nie są pustymi sloganami, lecz mają konkretny wymiar, liczbę osób zarażonych. Możemy prześledzić efekt edukacji sanitarnej na prostym przykładzie… mycia rąk wśród personelu szpitalnego na oddziale pediatrycznym. W jednym z amerykańskich szpitali w Seattle, gdzie przebywali mali pacjenci hospitalizowani z powodu biegunek dziecięcych wywołanych pospolitymi rotawirusami wprowadzono program zwiększonej higieny rąk (mydło + woda), który powtórzono pięciokrotnie. Ogólnie w pięciu powtórzonych cyklach higiena rąk polepszyła się o 62% (w pierwszym cyklu) do 81% (w piątym cyklu). Użycie alkoholowego żelu do rąk wzrosło z 4% do 29%. Co najbardziej istotne: szpitalne infekcje rotawirusami uległy obniżeniu z 5,9/1000 wypisanych pacjentów pediatrycznych do 2,9/1000 dzieci wypisanych ze szpitala.

(**Na marginesie**: szczepionki przeciwrotawirusowe istnieją. Aby szczepionka była skuteczna, żywy wirus musi się namnożyć w jelitach, jak w przypadku szczepionki Rotarix: monowalentna szczepionka oparta na atenuowanym szczepie rotawirusa G1P daje oporność krzyżową na inne serotypy wirusa. Z kolei Rotateq to pięciowalentna szczepionka oparta na żywym wirusie bydlęcym WC3. Szczepienia zredukowały hospitalizację dzieci w 1. r.ż. odpowiednio o 42% i 63%; u dorosłych Rotateq zredukował absencję chorobową w 87%.)

Według Słownika Oksfordzkiego: (…) *Epidemiologia jest nauką o występowaniu i uwarunkowaniach chorób, zaburzeń zdrowia i zjawisk zdrowotnych w określonych populacjach ludzkich oraz systemem działań wykorzystujących uzyskane informacje do zmniejszenia rozpoznanych problemów zdrowotnych w populacji (wg Last J.M.: A Dictionary of Epidemiology. Oxford University Press. New York 1995).*

Żyjemy zanurzeni w środowisku miliardów drobnoustrojów. W przyrodzie krąży 3600 gatunków wirusów, lecz liczba różnych rekombinantów, szczepów, mutantów może sięgać 30 tys. wirusów. Większość z nich ewoluuje, dostosowuje się do nowych warunków, zmienia się ich wirulencja, zdobywa nowe organizmy gospodarzy. Z ko-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

lei bakteryjny „bagaż" człowieka liczy około 100 tys. mld bakterii jelitowych (wg niektórych opinii do 1000 gatunków!), 1 tys. miliardów bakterii skórnych, 10 mld bakterii jamy ustnej oraz miliardy bakterii nosa i krtani (gronkowce, ziarenkowce), spojówek (gronkowce, maczugowce), cewki moczowej, a nawet żołądka (*Helicobacter pylori*). Już w 1976 r. Naczelny Lekarz USA dr W.H. Steward ogłosił zwycięstwo w walce z chorobami zakaźnymi. Niestety, jest to pogląd nieprawdziwy. **Według światowych statystyk, co czwarty zgon na świecie powodowany jest chorobą zakaźną.** Statystyka ta nie dotyczy krajów rozwiniętych, trapionych głównie tzw. chorobami cywilizacyjnymi. W naszym kraju odsetek zgonów spowodowanych infekcją wynosi poniżej 0,5%.

Znane są główne przyczyny rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych:
- powszechne podróżowanie, globalny charakter transportu i handlu żywnością;
- ruchy migracyjne – efekt ubóstwa wywołany niestabilnością polityczno-społeczną (wojny lokalne, czystki etniczne);
- kataklizmy pogodowe – masowe zachorowania na choroby zakaźne;
- szybkie przenikanie patogenów poza tereny endemiczne, np. gorączka Zachodniego Nilu;
- wzrost znaczenia wektorów w przenoszeniu chorób zakaźnych (malaria, choroby odkleszczowe, gorączka Zachodniego Nilu, denga);
- pojawienie się nieznanych wcześniej chorób odzwierzęcych (SARS, MERS, COVID-19, ptasia grypa, Ebola);
- trudności w zwalczaniu chorób przenoszonych drogą kontaktów seksualnych;
- niedostateczna kontrola zakażeń szpitalnych;
- potencjalnie rozważane są różne scenariusze skutków bioterroryzmu.

Warto przyjrzeć się wykonanej symulacji komputerowej na wypadek ataku bioterrorystycznego z użyciem ospy prawdziwej. Obecnie żyjące starsze pokolenie było szczepione w dzieciństwie na ospę, ale po wygaszeniu ognisk zakaźnych na całym świecie zaprzestano szczepień (teoretycznie w razie ataku zachoruje 98% zakażonych osób nieszczepionych na ospę, umrze około 22%. Okres inkubacji choroby wynosi średnio 11–12 dni (minimum 7 dni, maksimum 20 dni):
- przypadkowe uwolnienie wirusa w budynku laboratorium, w kilkumilionowym mieście – 7 zmarłych;
- trzej terroryści celowo zakażeni ospą podróżują metrem w kilkumilionowym mieście – 19 zmarłych;
- terrorysta zakaża przewodami wentylacyjnymi (aerozolem) 300 osób w dużym budynku, w kilkumilionowym mieście – 300 zmarłych;
- w ograniczonym ataku terrorystycznym w porcie lotniczym zakażonych zostaje 5000 osób – 2733 zmarłych;
- zmasowany, równoczesny atak w10 portach lotniczych, zakażonych zostaje ok. 100 tys. osób – 54 729 zmarłych.

| **Na marginesie:** czy podana symulacja komputerowa nie przypomina rozwoju epidemii COVID-19? Nie chodzi bynajmniej o sugerowanie celowych działań, jedynie o powszechność transportu lotniczego, powszechność podróżowania. |

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Jeśli chodzi o wirusy, człowiek zachowuje wyraźną integralność gatunkową, tzn. nie zakazimy się wirusem mozaiki tytoniowej, czy mysim koronawirusem MHV3. Dla większości wirusów obowiązuje bariera międzygatunkowa i to ona, a nie nasza odporność, chroni nas przed wirusami, np. bydła, ptactwa domowego, kotów. Człowiek nie musi wytwarzać odporności na wirusy zwierzęce i roślinne (np. wirusa mozaiki tytoniowej). Gwarancją bezpieczeństwa jest ścisła specjalizacja wirusa („pasożyta") do komórek żywiciela. Dopiero gdy wirus przełamie barierę międzygatunkową, może być zabójczy dla człowieka. Inaczej mówiąc, przełamywanie bariery gatunkowej jest faktem znanym od dawna. Istnieją liczne udokumentowane przypadki przeskoku wirusów i innych patogenów z różnych gatunków zwierzęcych na człowieka, czyli tzw. choroby zoonotyczne (tab. 1).

Tabela 1. Choroby zoonotyczne powstałe w wyniku przeskoku różnych patogenów ze zwierzęcia na człowieka

Udokumentowane przypadki chorób zoonotycznych: przeniesienie patogenu od zwierzęcia do człowieka	
CHOROBA	**ZWIERZĘTA**
HIV-1, HIV-2	szympans, mangaba szara
Grypa typ A	dzikie ptaki
Ptasia grypa H1N5	ptaki domowe (dzikie?)
SARS	nietoperze – cywet
MERS	nietoperze – wielbłąd
COVID-19	nietoperze – cywet (?)
Malaria	makaki
WZW typu B	małpy człekokształtne
Dżuma	gryzonie
Śpiączka afrykańska	przeżuwacze (dzikie i domowe)
Denga	naczelne
Żółta febra	naczelne
Choroba Chagasa	ssaki dzikie i domowe
Ebola	nietoperze (?), małpy

Profilaktyka chorób wirusowych polega przede wszystkim na szczepieniu ochronnym, czego w przypadku wirusa COVID-19 nie da się wykonać w najbliższym czasie. Aktualnie nie ma takiej szczepionki, jakkolwiek prace nad szczepionką rozpoczęto natychmiast po pierwszych sygnałach rozprzestrzeniania się wirusa. Już w lutym 2020 r. Chiny ogłosiły pierwsze testy na zwierzętach, a naukowcy z University of Queesland w Australii ogłosili również, że po ukończeniu trzytygodniowych badań *in*

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

vitro przechodzą do testów na zwierzętach. Ponadto w marcu 2020 r. w USA Narodowy Instytut ds. Alergii i Chorób Zakaźnych (NIAID) ogłosił, że rozpoczęła się faza I badania nad nową immunizacją koronawirusem.

Pozostają sprawdzone metody sanitarne ochrony przed wirusem. Tocząca się w naszym kraju w początkach epidemii COVID-10 dyskusja w mediach nad noszeniem maseczek ochronnych dla specjalisty świadczyła tylko o kompletnym niezrozumieniu problemu. Jeżeli główną drogą rozprzestrzeniania się wirusa jest droga kropelkowa (a w zasadzie droga powietrzna, te dwa pojęcia nie są identyczne), jest absolutnie sprawdzone, że noszenie maseczek jest jak najbardziej zasadne. Świadczą o tym doświadczenia w zwalczaniu epidemii grypy w Japonii, czy w Hongkongu. Rzecz w tym, aby noszenie maseczek było działaniem masowym w czasie epidemii i dotyczyło zarówno osób zakażonych, jak i zdrowych. Pamiętajmy, że nawet do 14 dni od zakażenia, osoba zakażona może nie zdawać sobie sprawy z tego, że jest nosicielem wirusa.

Metoda prosta, skuteczna, ale... wymaga zmiany naszego myślenia.

Nawet najtańsze papierowe maski na usta redukują 10-krotnie szybkość przepływu powietrza, znacząco hamując rozprzestrzenianie się wirusa.

- **Noszenie masek przez chore/kaszlące osoby chroni osoby zdrowe.**
- **Noszenie masek przez osoby zdrowe chroni przed zakażeniem.**
- **Osoby asymptomatyczne, nieświadome nosicielstwa, stanowią minimalne zagrożenie dla osób zdrowych.**

Farmakologiczne metody zwalczania wirusa dotyczą zarówno osób nieszczepionych, jak również pacjentów, u których szczepienie profilaktyczne okazało się nieskuteczne lub mało skuteczne.

Leki przeciwwirusowe można w zasadzie podzielić na dwie kategorie:

I. Farmaceutyki celujące w wirusa (*Virus-targeting antivirals*) – inhibitory adhezji wirusa do komórki, inhibitory wnikania do komórki, inhibitory proteaz wirusowych, inhibitory polimerazy wirusowej, inhibitory integrazy, metylotransferazy, helikazy.

II. Farmaceutyki przeciwwirusowe celujące w mechanizmy obronne gospodarza (*Host-targeting antivirals*) – nadregulacja około 100 genów stymulujących produkcję interferonów, inhibitory cyklofiliny, antagoniści receptorów (np. antagonista ko-receptora HIV-1).

Inaczej mówiąc, w tej pierwszej grupie farmaceutyków celujących w wirusa istnieje bogaty repertuar leków przeciwwirusowych, które potrafią blokować wejście wirusa do komórek gospodarza, uwalnianie materiału genetycznego do wnętrza ko-

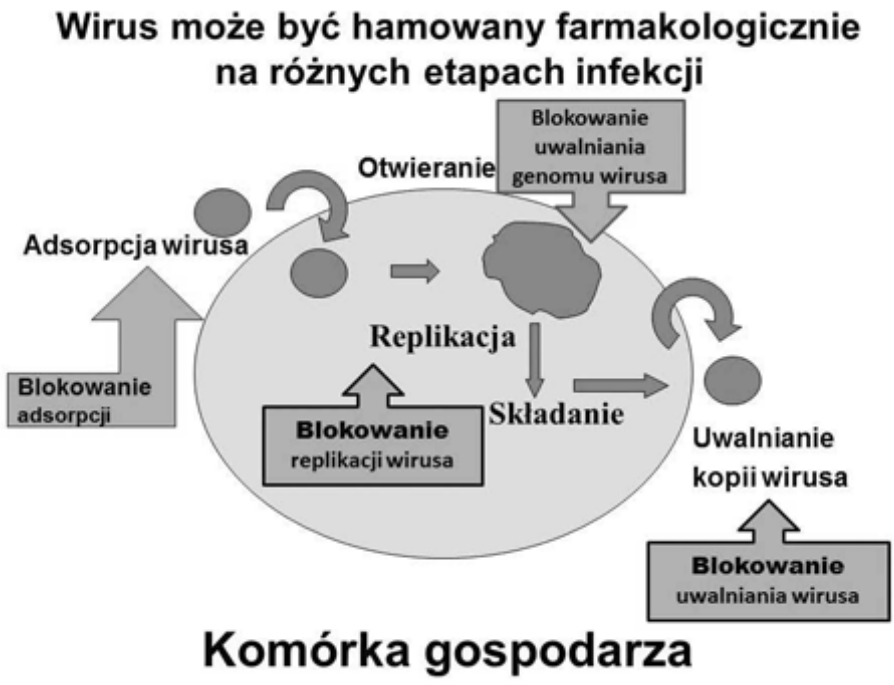
Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

mórki, replikację wirusa, a w niektórych przypadkach uwalnianie wirusa z komórek (rys. 1).

Nadzieją i zarazem celem współczesnej farmakologii jest opracowanie skutecznych leków tej drugiej grupy, tzn. farmaceutyków wpływających na odpowiedź przeciwwirusową ustroju. Mogą to być np. środki wzmagające syntezę interferonów, leki przeciwzapalne, jednak ich stosowanie w dużej mierze zależy od rodzaju wirusa, naturalnej odporności przeciwwirusowej, czy też grupy wiekowej pacjentów.

Przykładowo 95% dorosłych immunokompetentnych osób i tylko 5–10% dzieci samorzutnie zwalczy wirusa wątrobowego typu B (*HBV; hepatitis B virus*). Co więcej, sam wirus może rozwinąć różne strategie blokowania naturalnej odporności gospodarza, czego przykładem jest właśnie działanie wirusa HBV w przewlekłych infekcjach wątroby.

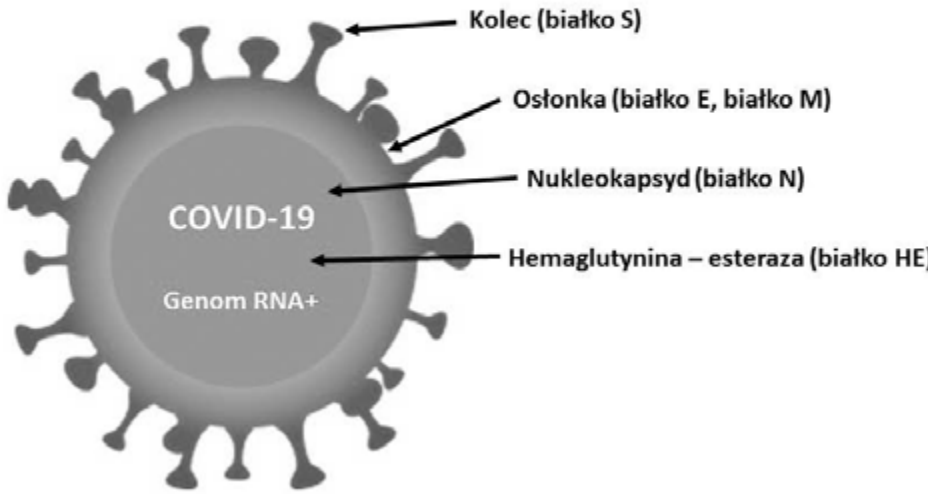
Ogólnie rozwój tej drugiej grupy leków to opracowanie środków przeciwwirusowych regulujących naturalną (wrodzoną) odporność przeciwwirusową oraz adaptacyjną odpowiedź immunologiczną na infekcję wirusową.



Rysunek 1. Potencjalne miejsca działania farmaceutyków celujących w wirusa

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Koronawirus COVID-19



Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Rozdział I

COVID-19

KORONOWIRUS COVID-19

- **Należy do rodzaju tzw. beta-koronawirusów: materiał genetyczny RNA-dodatni (+).**
- **Wirusy mają otoczkę glikoproteinową oraz „koronę" kolców służących do dokowania w miejscu receptora (ACE2) na powierzchni komórki gospodarza.**
- **Mają kształt okrągły lub owalny; średnica wynosi 60 do 140 nm.**
- **Budową COVID-19 zbliżony jest do innych koronawirusów atakujących człowieka: wykazuje 79,0% identyczności z sekwencją nukleotydów SARS-CoV i 51,8% identyczności z sekwencją nukleotydów MERS-CoV.**
- **Wywołuje wysoką gorączkę, tzw. zespół ostrej niewydolności płuc (ARDS), w ciężkich przypadkach obustronne rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych.**
- **Objawy infekcji (zwłaszcza u młodych ludzi) mogą być prawie niezauważalne: brak podwyższonej temperatury, obniżony zmysł smaku i węchu, lekkie kłucie w płucach (nawet bez kaszlu).**
- **COVID-19 jest wrażliwy na promieniowanie ultrafioletowe i wysoką temperaturę, 75% etanol, inne środki dezynfekujące zawierające chlor, kwas chlorooctowy, chloroform.**

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Udoskonalony koronawirus COVID-19

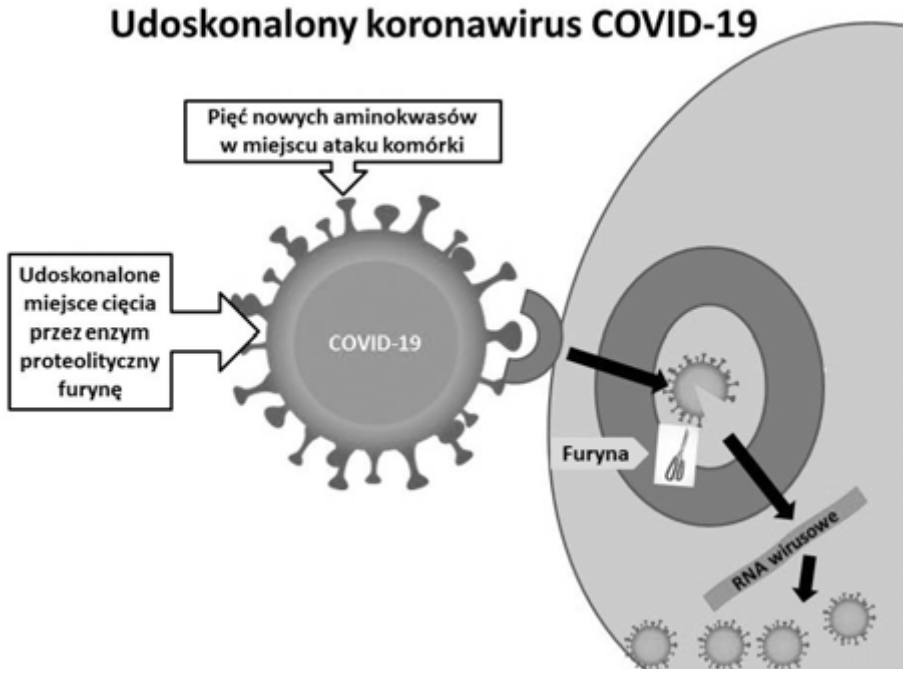
Wirus COVID-19 pojawił się w grudniu 2019 r., a już w marcu 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła pandemię, czyli światową epidemię tego wirusa.

Większość znanych wcześniej koronawirusów uważano za niegroźne, powodujące zwykle łagodne infekcje dróg oddechowych, takie jak przeziębienie.

Nowe beta-koronawirusy SARS-CoV-1, MERS-CoV i tegoroczny SARS-CoV-2, zwany również wirusem COVID-19, mogą powodować u człowieka ciężkie schorzenia.

W porównaniu do wcześniejszych epidemii koronawirusów SARS (2003 r.) i MERS (2012 r.), skutki wybitnie szybszego rozprzestrzeniania się nowego koronawirusa COVID-19 (2019/20) mogą być daleko bardziej znaczące, w wymiarach epidemiologicznych i zdrowotnych. Co więcej, analiza porównawcza w odniesieniu do wirusa SARS i MERS wskazuje, że wirus COVID-19 wykształcił optymalne zdolności infekcyjne.

COVID-9 jest siódmym znanym koronawirusem atakującym ludzi. Mówi się o istnieniu już dwóch podtypów nowego wirusa, lecz specjaliści wirusolodzy wolą mówić o „chmurze" szczepów wirusowych. Znany jest ogólny mechanizm wnikania koronawirusów do komórek gospodarza: dzięki charakterystycznym „kolcom", a raczej „wysięgnikom" (*spikes*), wirus ten może odnaleźć i przyłączyć się do odpowiedniego receptora na powierzchni atakowanych komórek. Kolce wirusa mają podwójną funkcję wiązania oraz fuzji z błoną komórkową zaatakowanej komórki [1]. Analiza genomu RNA wirusa COVID-19 wskazuje, że wirus ten zoptymalizował łącze-



Rysunek 2. Udoskonalony mechanizm wiązania/wnikania wirusa COVID-19 oraz uwalniania jego materiału genetycznego (RNA+) do wnętrza komórki [2]

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

nie się z komórką gospodarza poprzez wymianę pięciu z sześciu kluczowych aminokwasów w miejscu wiązania/wnikania do komórek gospodarza. Wiadomo, że receptorem komórkowym dla wirusa jest receptor konwertazy angiotensyny ACE2, przy czym receptory te w dużych ilościach występują na komórkach nabłonkowych w kielichu nosa, w komórkach sekrecyjnych i rzęskowych górnych dróg oddechowych oraz w pneumocytach typu II. Stąd łatwość wiązania się wirusa i infekcji płuc.

W następnym etapie uwolnienia materiału genetycznego wirusa do wnętrza komórek udoskonalone zostało miejsce cięcia przez proteolityczny enzym komórkowy – furynę [2] (rys. 2).

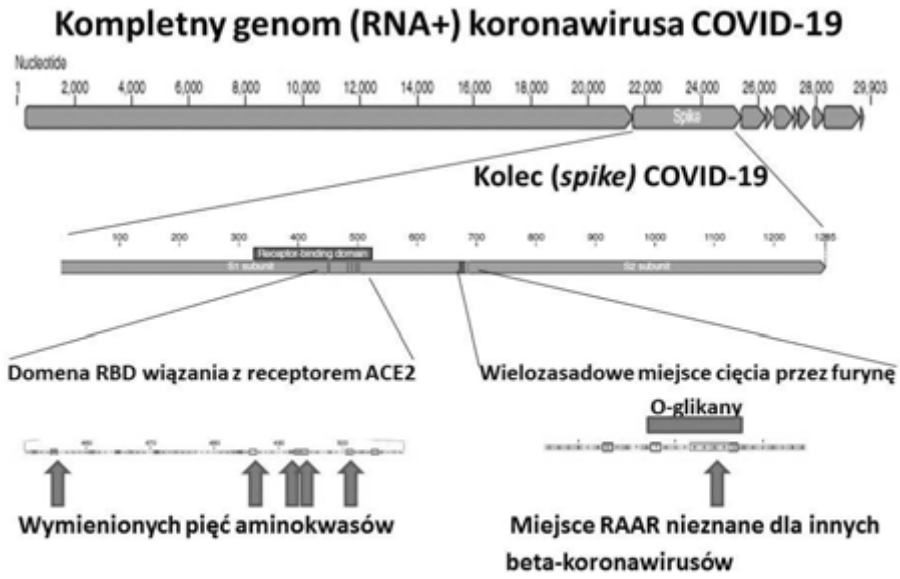
| **Molekularna adaptacja wirusa COVID-19:** znany jest ogólny mechanizm wnikania koronawirusów do komórek gospodarza: dzięki charakterystycznym „kolcom", a raczej „wysięgnikom" (*spikes*), wirus ten może odnaleźć i przyłączyć się do odpowiedniego receptora na powierzchni atakowanych komórek. Kolce wirusa mają podwójną funkcję wiązania oraz fuzji z błoną komórkową zaatakowanej komórki [1]. Analiza genomu RNA wirusa COVID-19 wskazuje, że wirus ten zoptymalizował łączenie się z komórką gospodarza poprzez wymianę pięciu z sześciu kluczowych aminokwasów w miejscu wiązania, tzw. domeny wiązania receptora RBD (*receptor-binding domain*) wspomnianych kolców (rys. 3) [2]. Wysokie powinowactwo kolców wirusowych z receptorem ACE2 (*angiotensyn converting enzyme 2*) komórek gospodarza z dużym prawdopodobieństwem jest wynikiem naturalnej selekcji, a nie sztucznej, celowej manipulacji [2].

Ułatwione proteolityczne działanie furyny: człowiek produkuje ponad 550 proteaz działających jako „molekularne nożyczki", tnące białka. Jedną z kluczowych proteaz człowieka jest furyna (*furin*), proteaza serynowa tnąca ponad 150 białek wirusowych, bakteryjnych i własnych białkowych składników komórkowych [3]. Znanym substratem dla furyny są wirusowe glikoproteiny otoczki, obecne u wielu ewolucyjnie niespokrewnionych wirusów. Jakkolwiek furyna gromadzi się głównie w aparacie Golgiego, może być transportowana na powierzchnię komórki i z powrotem do endosomów. Wniknięcie wirusa COVID-19 wymaga aktywacji proteolitycznej, a ułatwieniem jest specyficzne dla furyny wirusowe wielozasadowe miejsce cięcia (*polybasic cleavage site*), w miejscu złącza dwóch podjednostek S1 i S2 omawianych kolców wirusowych. Wstawiony jest w tym miejscu aminokwas prolina oraz tlenowo przyłączone glikany [2]. Tak skonstruowane miejsce cięcia dla furyny jest specyficzne dla wirusa COVID-19 i nie występuje u innych beta-koronawirusów atakujących człowieka. Inaczej mówiąc, zoptymalizowany został niezbędny dla wniknięcia wirusa etap aktywacji proteolitycznej przez furynę. Podobne ułatwienie zainfekowania wirusem zaobserwowano w zagęszczonych przemysłowych hodowlach kurczaków, gdzie u wyselekcjonowanych szczepów wirusowych ptasiej grypy w ich białku – hemaglutyninie pojawia się wielozasadowe miejsce cięcia dla proteazy. Dodajmy, że hemaglutynina wirusa grypy spełnia podobną funkcję w wiązaniu i wnikaniu do wnętrza komórek gospodarza, jak kolce koronawirusa. W przeciwieństwie do szczepów niskopatogennych, wysokopatogenne szczepy ptasiej grypy posiadają w swojej hemaglutyninie wielozasadowe miejsce cięcia dla furyny [3]. Oznacza to, że możliwość wykorzystania furyny przez wirusa może zadecydować o drastycznych patogennych skutkach infekcji wirusowej. Terapeutyczne ograniczanie ilości lub aktywności furyny jest możliwe, niemniej długoterminowa inhibicja furyny i innych

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

proteaz może być niekorzystna z uwagi na wymaganą aktywację proteolityczną setek białek komórkowych.

Płucny układ reniny-angiotensyny RAS: hormonalno-enzymatyczny układ RAS (*renin–angiotensin system*) kontroluje homeostazę tkanek i narządów – reguluje m.in. objętość krwi, stężenie elektrolitów, odpowiedź immunologiczną ustroju. Zaburzenie funkcjonowania układu RAS może prowadzić do nadciśnienia, chorób sercowo-naczyniowych/zawału, cukrzycy, zapalnych chorób płuc [4]. W naczyniach krwionośnych płuc, pod wpływem enzymu konwertazy (proteazy) ACE1 powstaje białko efektorowe angiotensyna II, regulator ciśnienia krwi. W 2000 r. został wyizolowany i sklonowany enzym karboksypeptydaza ACE2 (*angiotensin convertase 2*), negatywny regulator układu RAS. Jest to kodowane w 10 chromosomie transbłonowe białko złożone z 805 aminokwasów, jedynie



Rysunek 3. Modyfikacje genomu RNA koronawirusa COVID-19 w miejscu jego domeny wiązania receptora RBD (*receptor-binding domain*) kolców (*spikes*) wirusowych oraz tlenowo przyłączonych glikanów, odróżniających genom COVID-19 od genomu wirusa SARS [2]

w 41,8% podobne do odkrytego w 1956 r. enzymu ACE1 (kodowanego w 17 chromosomie), znanego wówczas jako „enzym konwertujący hipertensynę" [5]. Ogólnie ACE2 reguluje negatywnie układ RAS, działa jako peptydaza, odcinając jeden aminokwas i degradując angiotensynę II do heptapeptydu (Ang 1-7), kolejnego kluczowego składnika układu RAS. W tkance płuc ACE2 jest zakotwiczona w sfingolipidowo-cholesterolowych mikrodomenach błon komórkowych, częściowo jest też uwalniana. Hamowanie katalitycznej aktywności ACE2 zaburza funkcjonowanie układu RAS, co prowadzi do zwiększonej przepuszczalności naczyń i stanu zapalnego w płucach [4].

Receptor ACE2: w 2003 r. w czasie epidemii koronawirusa wywołującego **zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej SARS** (*severe acute respiratory syndrome*), okazało się, że receptorem służącym do wnikania wirusa do komórek jest wspomniane transbłonowe

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

białko konwertazy angiotensyny ACE2, niezależnie od jej funkcji katalitycznej jako enzymu peptydazy [5]. Po dokowaniu kolca wirusowego (*spike*) z błonową konwertazą ACE2 dochodzi do internalizacji/fuzji koronawirusa z błoną komórkową i wniknięcia kompleksu wirus-ACE2 do komórki. Proces ten, zwany endocytozą, prowadzi do wytworzenia pęcherzyków – endosomów zawierających w swym wnętrzu kompletne cząstki wirusowe. Terapeutyczne działanie chlorochiny (Arechin®) czy też hydroksychlorochiny (Plaquenil®) u osób zakażonych wirusem COVID-10 polega na podwyższeniu pH w endosomach, co przypuszczalnie interferuje z fuzją wirus /komórka, a także zakłóca glikozylację receptorów wirusa [6].

Komórki płucne są wyposażone w receptor ACE2 i są głównym celem wirusa COVID-19, niemniej niektórzy pacjenci w Chinach wykazywali objawy niezwiązane z oddychaniem, jak np. niewydolność nerek, co sugeruje możliwość zaatakowania innych narządów. Receptor ACE2 występuje w takich tkankach, jak płuca, serce, przełyk, nerki, pęcherz i jelito cienkie. Zlokalizowano określone typy komórek posiadających receptor ACE2, tj.: płucne komórki pęcherzykowe typu II (AT2), komórki mięśnia sercowego, proksymalne komórki kanalików nerkowych, jelita cienkiego, nabłonka przełyku i komórki urotelialne pęcherza [7]. Warto w tym miejscu nadmienić, że inny koronawirus, wykryty w 2012 r., azjatycki środkowo-wschodni wirus zespołu niewydolności oddechowej MERS (*Middle East respiratory syndrome*) wykorzystuje do dokowania i wnikania do wnętrza komórek inny receptor, tzn. dipeptydylopeptydazę 4 DPP4 (*dipeptidil peptidase 4*) [8]. |

Wyjątkowa infekcyjność koronawirusa COVID-19

Tak to się zaczęło: w grudniu 2019 r. w chińskim mieście Wuhan prowincji Hubei zanotowano pierwsze przypadki zapalenia płuc o nieznanym wirusowym pochodzeniu. W pierwszych doniesieniach podano, że wirus jest bardzo zbliżony do znanego z wcześniejszej epidemii (2003 r.) koronawirusa SARS (*severe acute respiratory syndrome*). Nowy wirus SARS-CoV-2, który został później nazwany COVID-19, szybko przedostał się do całej prowincji Hubei, do odległych miejsc w Chinach, a wkrótce opanował dosłownie cały świat.

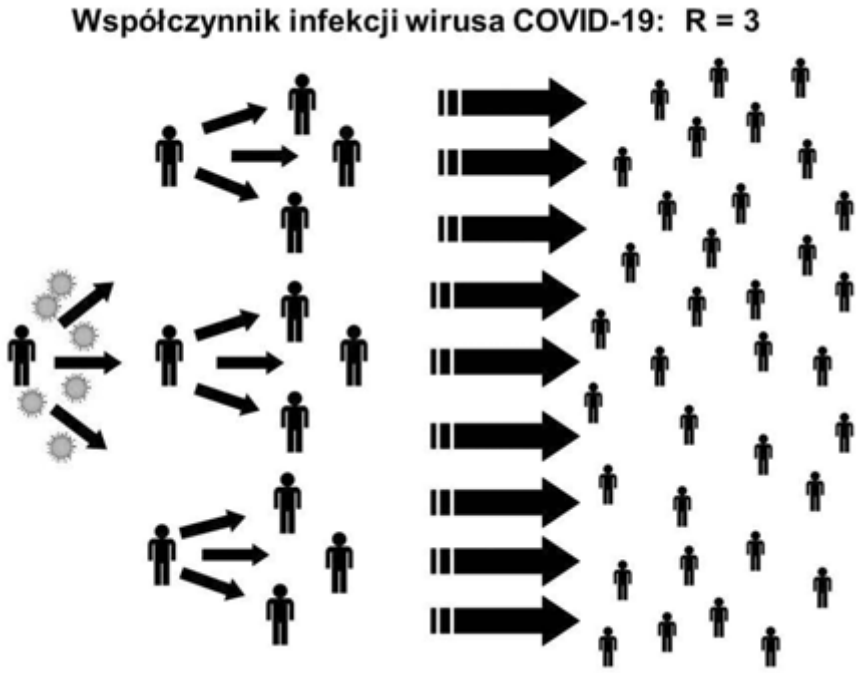
Pierwszy pacjent w Polsce zachorował na koronawirusa COVID-19 na początku marca 2020 r. Po trzech tygodniach liczba zakażeń (potwierdzonych testem) przekroczyła tysiąc osób. Z końcem marca liczba oficjalnie zarejestrowanych przypadków zakażenia przekroczyła dwa tysiące osób, liczba zmarłych ponad 30 osób, z których najmłodsza miała 37 lat, najstarsza – 84 lata. Trzeba zaznaczyć, że dane epidemiologiczne zbierano wyłącznie od chorych zgłaszających się z podejrzeniem koronawirusa. U osób zmarłych na zapalenie płuc nie przeprowadzano testów na obecność wirusa. Różne kraje w Europie przyjmowały różne taktyki: we Włoszech i Hiszpanii wykonywano testy *post mortem*, a każdy zmarły z potwierdzonym testem był traktowany jako ofiara epidemii.

W połowie marca 2020 r. zakażeni zostali lekarz i pielęgniarka w szpitalu w Grójcu. Kobieta pracowała również w szpitalu w Nowym Mieście nad Pilicą i w Domu Pomocy Społecznej (DPS) w niewielkiej wsi Niedabyl w powiecie białobrzeskim. Wkrótce

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

w obydwu szpitalach zakaziło się 51 osób (personel i pacjenci). W niedabylskim DPS -ie potwierdzono 60 przypadków zakażeń, a jedynie w przypadku 7 osób personelu i 14 pensjonariuszy testy dały wynik negatywny. Podobnych przykładów wręcz eksplozywnych zakażeń niestety było więcej.

Jak wytłumaczyć tak szybkie rozprzestrzenianie się wirusa COVID-19 wśród ludzi, na wszystkich kontynentach, we wszystkich krajach? Nowy wirus COVID-19 charakteryzuje się wyjątkowo wysokim współczynnikiem infekcyjności (R = 3), co w praktyce oznacza, że każdy nosiciel wirusa zarazi kolejne 3 osoby: mamy zatem ciąg liczb: 1 3 9 27 … itd. (rys. 4).



Rysunek 4. Współczynnik szybkości reprodukcji wirusa COVID-19 oceniono na bliski 3 (2,69––2,99): każdy nosiciel wirusa zaraża kolejne trzy osoby; dane chińskie [10]

Oprócz kontaktów bezpośrednich nosicielami infekcji mogą być przedmioty lub materiały, takie jak ubrania, przybory i meble. Koronawirusy utrzymują się przez kilka dni na nieoczyszczonych powierzchniach.

Dodatkowo RNA SARS-CoV-2 wykryto w próbce kału pacjenta, u którego wynik badania krwi był negatywny. Mimo przestrzegania izolacji, w placówkach medycznych dochodziło do 41% przypadków zakażeń, w tym 29% personelu medycznego.

Wydaje się, że osoby bez objawów również są potencjalnym źródła zakażenia. Natomiast u 9 zakażonych kobiet w ciąży nie było pionowej transmisji wirusa w trzecim trymestrze oraz po rozwiązaniu ciąży cięciem cesarskim [9].

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Przebieg choroby

Już w lutym i marcu 2020 r. w renomowanych periodykach medycznych opublikowano pierwsze dane kliniczne przebiegu infekcji COVID-19. Dane te w większości opierały się na doświadczeniach chińskich lekarzy. Leczenie we wczesnym okresie epidemii miało charakter objawowy i podtrzymujący, stosowano również leki przeciwzapalne i przeciwwirusowe. Leczenie wspomagające dla pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby uwzględnia ciągłą nerkową terapię zastępczą CRRT (*continuous renal replacement therapy*), inwazyjną wentylację mechaniczną i nawet pozaustrojowe natlenienie krwi ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) [9].

Pierwsze dane chińskie: do 2 stycznia 2020 r. do szpitala w Wuhan (Chiny) przyjęto 41 pacjentów z potwierdzoną laboratoryjnie infekcją COVID-19. Większość zarażonych pacjentów stanowili mężczyźni (73%), mniej niż połowa (32%) miała choroby podstawowe: cukrzycę (20%), nadciśnienie tętnicze (15%), choroby sercowo-naczyniowe (15%). Średnia wieku pacjentów: 49 lat (IQR41–58).

Częstymi objawami na początku choroby były:
- **gorączka (98% z 41 pacjentów),**
- **kaszel (76%),**
- **duszność (55%),**
- **bóle mięśni lub zmęczenie (44%).**

Mniej powszechne objawy:
- **produkcja plwociny (28%),**
- **ból głowy (8%),**
- **krwioplucie (5%),**
- **biegunka (3%).**

Czas od wystąpienia choroby do duszności wynosił 8 dni (IQR 5 –13). Limfopenia wystąpiła u 63% pacjentów. Wszyscy przyjęci pacjenci mieli zapalenie płuc z nieprawidłowymi wynikami CT klatki piersiowej. Powikłania obejmowały zespół ostrej niewydolności oddechowej (29%), niedokrwistość (15%), ostre uszkodzenie serca (12%), wtórne zakażenie (10%). Na OIOM przyjęto 32% pacjentów, a sześciu (15%) zmarło [11].

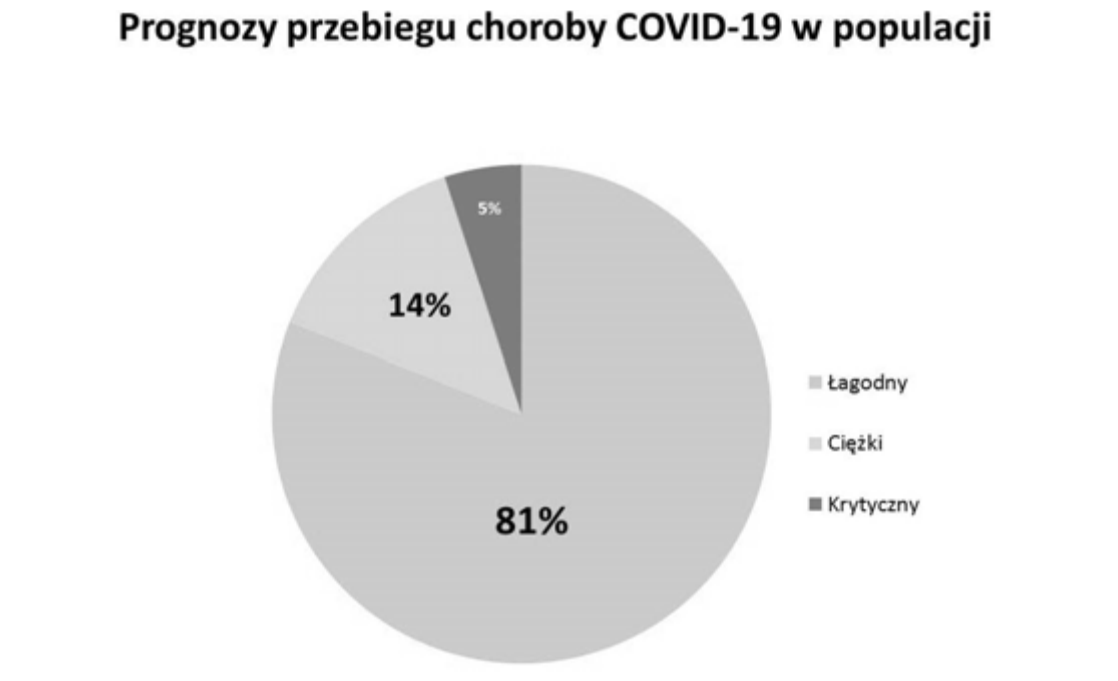
Dane zbiorcze z 552 chińskich szpitali: dane zebrano w 30 prowincjach, regionach autonomicznych i gminach Chin do 29 stycznia 2020r., dotyczyły 1099 pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie wirusem COVID-19. Średnia wieku pacjentów wynosiła 47 lat. Głównym kryterium wyodrębnienia danych (*primary composite end point*) było przyjęcie na oddział intensywnej terapii (OIOM), stosowanie wentylacji mechanicznej lub śmierć. Kryteria te dotyczyły 67 pacjentów (6,1%), w tym 5%, którzy zostali przyjęci na OIOM, 2,3% zostało poddanych inwazyjnej wentylacji mechanicznej, a 1,4% zmarło. Wśród nierezydentów Wuhan 72,3% miało kontakt z mieszkańcami Wuhan, w tym 31,3% pacjentów, którzy odwiedzili miasto. Jako najczęstsze objawy choroby stwierdzano gorączkę (43,8% przy przyjęciu i 88,7% podczas hospita-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

lizacji) i kaszel (67,8%). Biegunka występowała niezbyt często (3,8%). Średnia okresu inkubacji choroby wynosiła 4 dni (zakres 2–7 dni). Przy przyjęciu rozwój choroby płuc potwierdzały wyniki radiologiczne i z tomografii i komputerowej klatki piersiowej (CT) (56,4%). Nie stwierdzono nieprawidłowości radiograficznej ani CT u 157 z 877 pacjentów (17,9%) z ciężkim nasileniem choroby oraz u 5 ze 173 pacjentów (2,9%) z ciężką postacią choroby. Limfocytopenię (limfopenię) przy przyjęciu stwierdzono u 83,2% pacjentów [12].

Oba (znane) koronawirusy MERS i SARS mają znacznie wyższe wskaźniki śmiertelności (odpowiednio 40% i 10%). Genom nowego wirusa SARS-2/COVID-19 jest w 79% kompatybilny z genomem wirusa SARS, jednak wygląda na to, że jest od niego znacznie bardziej zakaźny. Wstępne dane epidemiologiczne donosiły o 2% przypadków śmiertelnych spowodowanych infekcją wirusową COVID-19 [9]. Wirus COVID-19 atakuje głównie płuca: jest silnym induktorem zapalnych cytokin.

Opisywany jest „cytokinowy sztorm" lub „kaskada cytokin" jako postulowany mechanizm uszkodzenia narządów. Wirus aktywuje komórki odpornościowe oraz indukuje wydzielanie zapalnych cytokin i chemokin w komórkach śródbłonka płuc. Ogólnie z przeglądu danych klinicznych COVID-19, opublikowanych do końca lutego 2020 r., głównymi objawami klinicznymi infekcji wirusowej COVID-19 były: gorączka (90% lub więcej), kaszel (około 75%) i duszność (do 50%). Niewielka, ale znacząca grupa pacjentów wykazywała objawy żołądkowo-jelitowe. Według danych chińskich około 80% zakażonych nie wymagało hospitalizacji, przebieg choroby był łagodny (rys. 5) [9].



Rysunek 5. Ponad 80% zarażonych wirusem COVID-19 nie będzie wymagało leczenia szpitalnego; dane chińskie [9]

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

W ciężkim przebiegu choroby dochodzi do obustronnego rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych. Obserwowano degenerację i martwicę komórek miąższowych, zakrzep w małych naczyniach i inne zmiany patologiczne u osób ze współistniejącymi chorobami przewlekłymi [9]. Notowano zmniejszenie liczby limfocytów, zwyrodnienie komórek i martwicę w śledzionie. Powikłaniom towarzyszyły niewydolności innych narządów. Procentowy rozkład objawów podany jest w tab. 2.

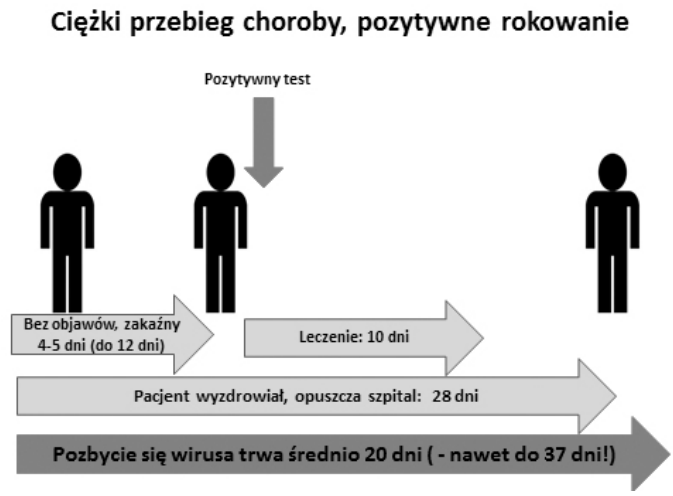
Tabela 2. Objawy ciężkiego przebiegu choroby u pacjentów hospitalizowanych z powodu infekcji wirusowej COVID-19; dane chińskie [9]

Objawy kliniczne w ciężkim przebiegu choroby spowodowanej infekcją wirusową COVID-19	
Gorączka	98%
Kaszel	76%
Ból mięśni lub zmęczenie	44%
Produkcja plwociny	28%
Biegunka	3%
WBC ≤ 10 × 109/L	70%
Limfocytopenia	63%
ALT > 40 U/L	37%
Cr > 133 mmol/L	10%
LDH > 243 U/L	73%
Nadwrażliwość na troponinę I > 28 pg / ml	12%
Prokalcytonina < 0,1 ng ml	69%
Zespół ostrej niewydolności oddechowej	29%

U osób w ciężkim stanie, które przeżyły, duszności trwały około 13 dni, 45% ozdrowieńców miało jeszcze kaszel podczas wypisu ze szpitala. Średnio na pozbycie się wirusa potrzebne było 20 dni, ale okres ten mógł trwać nawet do 37 dni (rys. 6). Liczba limfocytów była najniższa w 7. dniu od rozpoczęcia choroby i poprawiała się podczas hospitalizacji u tych osób, które przeżyły. Ciężką limfopenię zaobserwowano u osób, które nie przeżyły. Poziom interleukin prozapalnych IL-1 i IL-6 był znacząco wysoki. Liczba limfocytów obwodowych, głównie limfocytów T, była znacznie obniżona u pacjentów w ciężkim przebiegu infekcji COVID-19 [9].

| Rozregulowanie układu immunologicznego w ciężkim przebiegu choroby, polegające na obniżeniu liczby limfocytów (limfopenia) i „burzy" cytokin, znane było już z wcześniejszych infekcji wirusowych SARS i MERS [13]. We wczesnej fazie zdrowienia pacjentów zainfekowanych wirusem COVID-19 notowano znaczące obniżenie liczby limfocytów T, przy jednoczesnym wzroście monocytów/makrofagów. Wykazano, że w tej wczesnej fazie zdrowienia rosła liczba monocytów prozapalnych CD14+IL1β (nie ma ich u osób zdrowych). Wzra-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643


Ciężki przebieg choroby, pozytywne rokowanie
Pozytywny test
Bez objawów, zakaźny
4-5 dni (do 12 dni)
Leczenie: 10 dni
Pacjent wyzdrowiał, opuszcza szpital: 28 dni
Pozbycie się wirusa trwa średnio 20 dni (- nawet do 37 dni!)

Rysunek 6. Mimo ciężkiego przebiegu choroby, około 14% wszystkich zarażonych rokuje pomyślnie, leczenie daje pozytywne wyniki, pacjent opuszcza szpital po około miesiącu od zakażenia; dane chińskie [9]

stała również liczba komórek NK (*natural killers*). Spośród komórek T notowano ekspansję klonu komórek pamięci CD4+, wzrastała też liczba plazmatycznych komórek B (producentów przeciwciał) [13]. Co istotne, liczba prozapalnych monocytów CD14+IL1β ulegała znaczącej redukcji w późnej fazie zdrowienia. Do podobnych wniosków doszli inni autorzy [14], którzy w płynie uzyskanym drogą płukania oskrzelowo-pęcherzykowego BALf (*bronchoalveolar lavage fluid*), w lżejszych przypadkach choroby COVID-19 stwierdzili wyraźną adaptację odpowiedzi immunologicznej, m.in. silną ekspansję komórek T CD8+. Co istotne, w płynie BALf uzyskanym z płuc w łagodnym przebiegu choroby dominującą frakcją makrofagów są przeciwzapalne makrofagi FABP4+ . W ciężkim przebiegu choroby w płynie płucnym pacjentów z ARDS dominowały prozapalne makrofagi/monocyty FCN1+. Ogólnie autorzy stwierdzili, że podobnie jak w znanych wcześniej infekcjach SARS i MERS, szybkie pokonanie wirusa COVID-19 przez zainfekowany organizm polega na skoordynowanym działaniu odporności wrodzonej i nabytej. Przeciwnie, przy niedostatecznej (zaburzonej?) obronie immunologicznej dochodzi do rozprzestrzenienia się wirusa w organizmie, „burzy" cytokin prozapalnych i wysokiej śmiertelności [14]. |

Kryteria wypisywania pacjentów po przebytej chorobie COVID-19:

- Temperatura ciała wraca do normy przez ponad trzy dni.
- Objawy oddechowe uległy wyraźnej poprawie.
- Obrazowanie płucne wykazuje oczywistą poprawę.
- Dwa kolejne negatywne testy kwasu nukleinowego RNA wirusa z próbek pobranych z dróg oddechowych, w odstępie co najmniej 24 godz. [9]

Eksperci z amerykańskich Centrów Kontroli i Zapobiegania Chorób (CDC) w raporcie CDC's *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) stwierdzili, że Amerykanie cierpiący na cukrzycę, przewlekłe choroby płuc i choroby sercowo-naczyniowe – wszystkie choroby związane głównie z otyłością – są bardziej narażeni na ciężki przebieg choroby z powodu infekcji wirusa COVID-19. Przeanalizowano ponad 7000

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

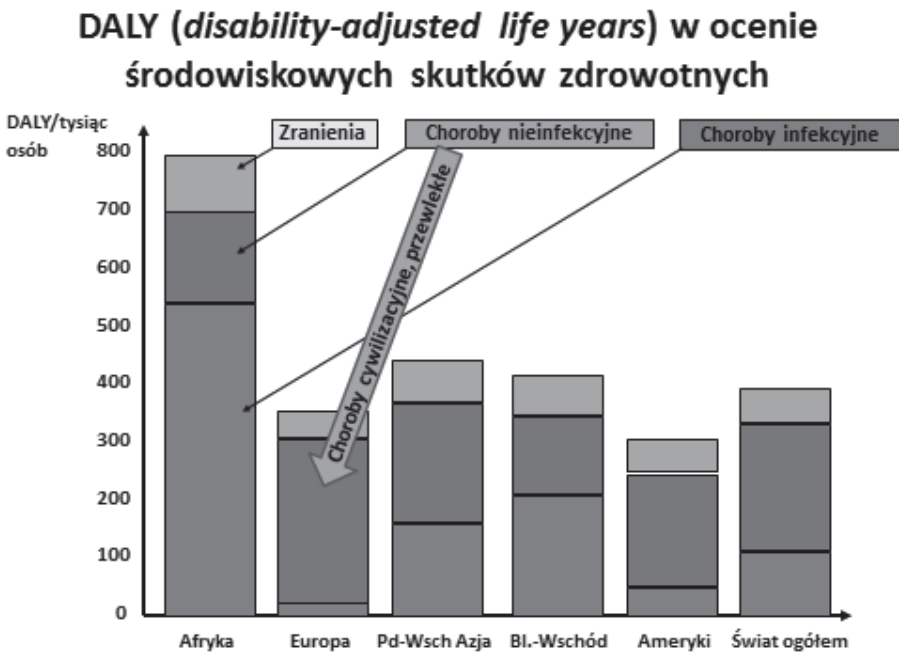
przypadków koronawirusa od 12 lutego do 28 marca 2020 r. Spośród 457 osób przyjętych w tym czasie na OIOM, aż 358 pacjentów (78%) zgłosiło, że ma jedną lub więcej chorób przewlekłych. Prawie 11% osób przyjętych na OIOM wymieniło cukrzycę, a następnie 9,2% zgłosiło przewlekłą chorobę płuc, z kolei 9% zgłosiło chorobę sercowo-naczyniową. Mniej niż 30% pacjentów z COVID-19, którzy wyzdrowiali bez hospitalizacji, zgłaszało ogólnie dobrą kondycję zdrowotną przed zakażeniem.

COVID-19 w warunkach europejskich

Najwyższy wskaźnik śmiertelności dla wirusa COVID-19 (w przeliczeniu na liczbę osób zakażonych) stwierdzono we włoskiej Lombardii, gdzie wyniósł 8,7%, natomiast z danych chińskich wynika, że wskaźnik śmiertelności w Pekinie wyniósł 2,4%. Dlaczego obserwujemy aż tak duże różnice w śmiertelności z powodu infekcji wirusowej COVID-19?

Odpowiedź na to pytanie jest obecnie przedmiotem analiz międzynarodowych ekspertów w dziedzinie epidemiologii oraz zdrowia społeczeństw i wymaga uwzględnienia wielu danych. W ocenie warunków zdrowotnych w ujęciu epidemiologicznym (dla całej populacji danego kraju) pod uwagę brane są różne czynniki, jak średnia wieku, częstość zachorowań różnego typu (infekcyjne, nieinfekcyjne), poziom szczepień (w tym masowe szczepienia na gruźlicę), standardy higieny, skuteczność służby zdrowia, również dobrobyt społeczeństwa i wiele innych.

Jeśli chodzi o społeczeństwa Europy, skoncentrujmy się na dwóch parametrach: poziom zachorowań na choroby przewlekłe, nieinfekcyjne i średnia wiekowa po-

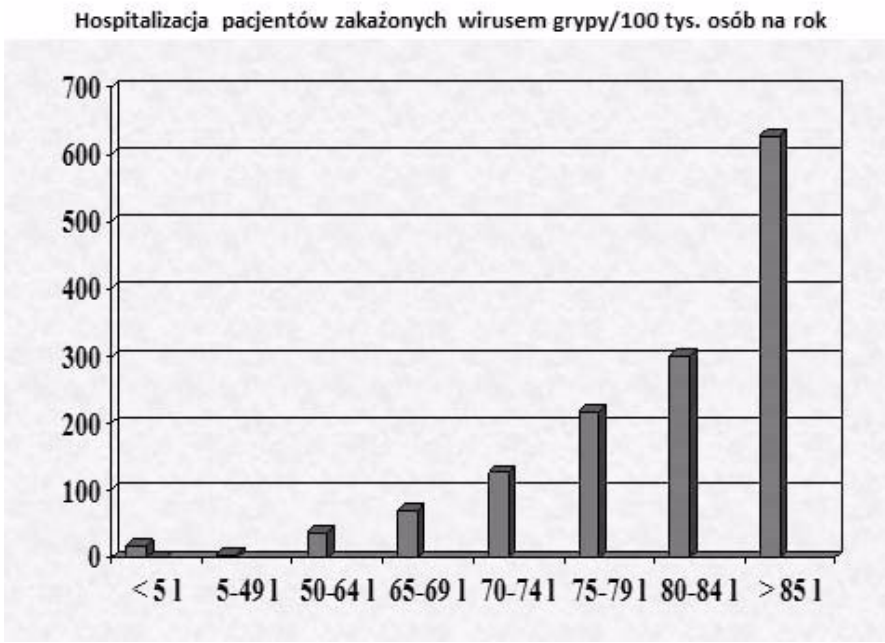


Rysunek 7. Proporcje utraty lat w zdrowiu DALY (*disability adjusted life years*) w kategoriach zranień (np. wypadki komunikacyjne), chorób nieinfekcyjnych (np. cukrzyca, astma) i infekcyjnych (np. malaria, denga, gruźlica) w różnych regionach świata

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

pulacji. Jak wynika z analizowanych wskaźników, Europejczycy znajdują się raczej w niekorzystnej sytuacji. Na otyłość cierpi ponad 25–45% Europejczyków, do prawdziwie pandemicznych schorzeń należą takie choroby cywilizacyjne, jak zespół metaboliczny, cukrzyca, nadciśnienie, dyslipidemia, choroby sercowo-naczyniowe, choroby neurodegeneracyjne (rys. 7). Proporcje występowania chorób przewlekłych nieinfekcyjnych do zranień i chorób infekcyjnych są zdecydowanie niekorzystne; można powiedzieć, że najgorsze w Europie w porównaniu do reszty świata.

Społeczeństwo Europy starzeje się w szybkim tempie, ten sam trend dotyczy również naszego kraju. Według raportu Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) statystyczny mieszkaniec Polski ma przeciętnie 40,2 lat (odpowiednio mediana wieku mężczyzn wynosi 38,6 lat, kobiety są starsze, 41,9 lat). Z raportu wynika też, że Polacy się starzeją: w ciągu ostatnich 20 lat mediana wieku statystycznego mieszkańca zwiększyła się prawie o 5 lat, a od początku lat 90. ubiegłego wieku o 8 lat.



Rysunek 8. Liczba pacjentów zakażonych sezonowym wirusem grypy/100 tys. osób na rok, wymagających leczenia szpitalnego

Zmiany w układzie immunologicznym związane z wiekiem (*immunosenescence*) objawiają się obniżeniem odporności i zwiększoną podatnością na infekcje. Obniżona jest skuteczność szczepień: według szacunków CDC (Centers for Disease Control/USA) skuteczność szczepień u dorosłych młodych osób wynosi 70–90%, u osób starszych zaledwie 17–53%.

Ogólnie związany z wiekiem zanik (inwolucja) grasicy wiąże się ze zmianami w subpopulacjach komórek T (grasiczozależnych), co przypuszczalnie prowadzi do obniżenia i zaburzeń odporności. Zwiększona podatność na infekcje dotyczy zwłaszcza infekcji wirusowych, czego konkretnym przykładem jest wzrastająca z wiekiem potrzeba hospitalizacji starszych osób chorujących na grypę (rys. 8).

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Złe rokowania

Według danych chińskich z pierwszych miesięcy 2020 r., około 5% chorych przyjętych do szpitala wymagało przeniesienia na OIOM i mechanicznej wentylacji płuc [9].

Śmiertelność z powodu ciężkiego przebiegu choroby COVID-19 może się bardzo różnić w zależności od regionu, od 3–4% wśród pacjentów chińskich [15] do nawet 9% we włoskiej Lombardii, co czyni nowego koronawirusa zdecydowanie bardziej niebezpiecznym, w porównaniu np. do śmiertelności z powodu grypy sezonowej, typowo znacznie poniżej 0,1%.

Inaczej mówiąc, wirus COVID-19 nie jest zwykłym wirusem przeziębienia. W połączeniu z niespotykanie wysoką infekcyjnością, wirus ten spowodował głęboki kryzys, a w niektórych krajach wręcz paraliż systemów zdrowotnych już w okresie nasilenia epidemii w marcu i kwietniu 2020 r.

Warto przytoczyć w tym miejscu niektóre krytyczne opinie odpowiedzialnych, poważnych lekarzy, jak np. wypowiedź niemieckiego pulmonologa dr Wolfganga Wodarga. Twierdzi on, że tzw. epidemia COVID-19 jest przykładem rokrocznych ataków jednego z wielu koronawirusów, które zazwyczaj nie są zauważane przez opinię publiczną. Na dowód przytacza dane z fali epidemii sezonowej grypy na przełomie 2017/18 r. Twierdzi on, że epidemia 2020 r. jest nawet łagodniejsza od tamtej epidemii grypy, podczas której w Niemczech zmarło 25 tys. osób, we Włoszech 18 tys. osób (włoskie ofiary COVID-19 z początków kwietnia 2020 r.: 125 tys. zarażonych, 15,5 tys. zgonów).

Przytacza też dane europejskiej agencji EuroMOMO (European Mortality Monitor), zgodnie z którymi w okresie pierwszych 11 tygodni 2020 r. (od stycznia do marca), w 28 monitorowanych krajach europejskich nie zanotowano nadmiernej liczby tygodniowych zgonów.

Przypomnijmy, że w tym czasie we Włoszech na koronawirusa COVID-19 umierało nawet do 1200 osób dziennie.

Zdaniem dra Wodarga w każdej sezonowej śmiertelności na grypę, około 10% zgonów jest spowodowanych koronawirusami.

Tego zdania są np. brytyjscy naukowcy, którzy badali sezonowość zgonów z powodu grypy w Szkocji, w latach 2007-2013. Według dra Wodarga bliższa prawdy jest statystyka zgonów 0,025%–0,625% z powodu wirusa COVID-19, a nie 3,4%, jak podaje WHO, a nagłośniona w mediach fala epidemii jest efektem selektywnej percepcji naukowców. Co więcej, istniejące testy genetyczne nie były odpowiednio sprawdzane i być może ponad połowa potwierdzonych zakażeń bez objawów (asymptomatycznych) to wyniki fałszywie dodatnie.

To rodzi pytanie, jaki procent zachoruje spośród wszystkich osób, które faktycznie uległy zarażeniu wirusem COVID-19. Naukowcy są pewni co do jednego: **w grupie najwyższego ryzyka są osoby starsze, ze współistniejącymi schorzeniami.**

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Odpowiedź na zasadnicze pytanie: dlaczego COVID-19 zabija – nie jest łatwa. Z doświadczeń z poprzednimi epidemiami SARS (10% śmiertelności) i MERS (40% śmiertelności) wiemy, że dla tych wirusów ciężkie zapalenie płuc prowadzące do zgonu wiąże się z szybką replikacją wirusa (wiremia), wysokim poziomem prozapalnych cytokin oraz zapalnym naciekiem komórkowym [15]. Zdaniem tych samych autorów, przyczyna śmiertelności w chorobie COVID-19 jest inna.

Zasadniczą przyczyną złego rokowania w ciężkiej chorobie wirusowej COVID-19 jest nie tyle poziom namnażania wirusa (wiremii), ile rozregulowanie funkcjonowania układu immunologicznego. W konsekwencji nie ma właściwego działania interferonu (produkowany za mało i zbyt późno), nieprawidłowe jest wydzielanie nadmiernych ilości cytokin prozapalnych przez makrofagi płucne oraz dochodzi do dysfunkcji limfocytów supresorowych i pomocniczych T CD4+ i T CD8+.

Objawy ciężkiej choroby wywołanej wirusem COVID-19 nie są rozróżnialne od innych przyczyn zapalenia płuc: duszność może wystąpić już po 5 dniach od zakażenia; potrzeba hospitalizacji – 7. dzień; ostra niewydolność płuc ARDS – 8. dzień; 25%–30% chorych wymaga przeniesienia na OIOM, spośród wszystkich pacjentów z wirusem przyjętych do szpitala umrze 4%–11%, wśród osób, które zmarły 50–75% miało choroby współtowarzyszące [16].

Według danych chińskich, intensywnej opieki OIOM i mechanicznej wentylacji wymaga około 19% wszystkich zarażonych, umiera około 5% wszystkich zarażonych [10] (rys. 10).

Wśród źle rokujących już w pierwszym tygodniu choroby notuje się ekstremalnie wysoki wzrost stężeń prozapalnych cytokin.

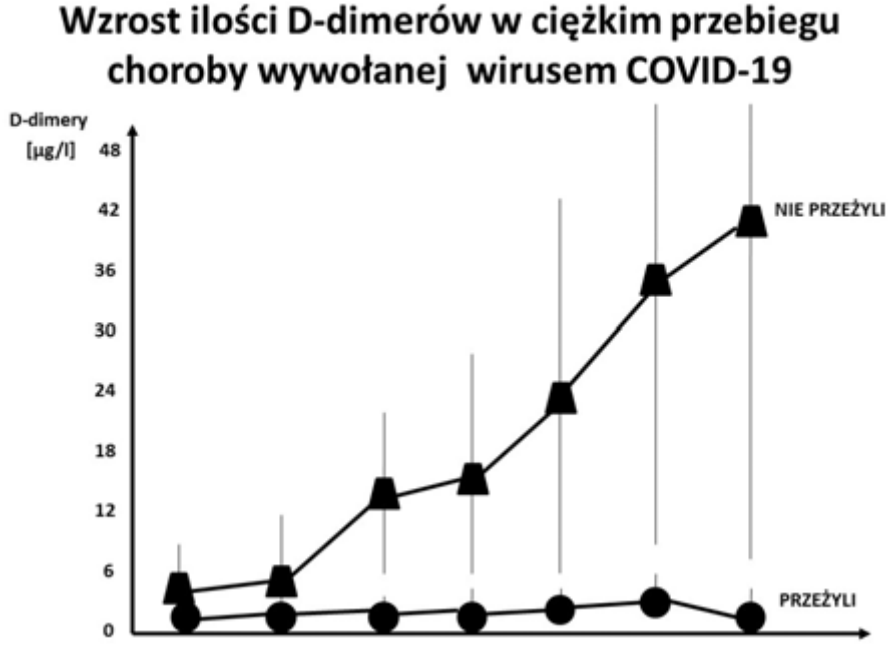
Oprócz dolegliwości płucnych możliwe są uszkodzenia wielonarządowe w wyniku sepsy wirusowej:

- zapalenie płuc, nie wydolność oddechowa,
- zespół ostrej niewydolności oddechowej ARDS,
- kwasica metaboliczna,
- ostre uszkodzenie nerek,
- ostre uszkodzenie serca.

| Infekcja wirusowa COVID-19 wywołuje łatwo wykrywalne zmiany fenotypowe (morfologiczne), związane ze stanem zapalnym w monocytach krwi obwodowej, których nasilenie koreluje z wynikami leczenia pacjenta [17]. Jak wynika z analizy cytometrycznej, monocyty chorych są większe, łatwo identyfikowalne, fenotypowo zróżnicowane: CD11b+, CD14+, CD16+, CD68+, CD80+, CD163+, CD206+. Aktywowane monocyty produkują duże ilości prozapalnych cytokin IL-6, IL-10, TNFα, indukując wspomniany „sztorm" cytokin i w konsekwencji destrukcję pneumocytów [17]. Notowano obrzęk płuc z tworzeniem się błon szklistych, wskazujących na zespół ARDS. W obydwu płucach stwierdzano śródmiąższowe jednojądrzaste nacieki zapalne, zdominowane przez limfocyty. W przestrzeniach wewnątrzpęcherzykowych pojawiały się wielojądrowe komórki syncytialne z powiększonymi pneumo-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

cytami, z charakterystycznymi dużymi jądrami komórkowymi, z ziarnistą cytoplazmą [18]. W przypadku zmian wątrobowych, w biopsjach notowano umiarkowane stłuszczenie mikronaczyniowe, niewielką aktywność zrazikową i portalową, przypuszczalnie związane z infekcją lub/i podawaniem leków. Ponadto w tkance serca stwierdzano zaledwie nieliczne śródmiąższowe jednojądrzaste nacieki zapalne, co mogło wskazywać na pośredni mechanizm uszkodzenia serca przez wirusa [18]. |



Rysunek 9. Stężenie D-dimerów w osoczu krwi pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby wirusowej COVID-19

Wskaźnikiem prognostycznym złego bądź pomyślnego rokowania okazał się m.in. wysoki lub niski poziom tzw. D-dimerów, czyli fragmentów włókien fibryny, degradowanych przez plazminę. Pofragmentowane części skrzepliny są łatwo wykrywalne w osoczu krwi metodami diagnostycznymi.

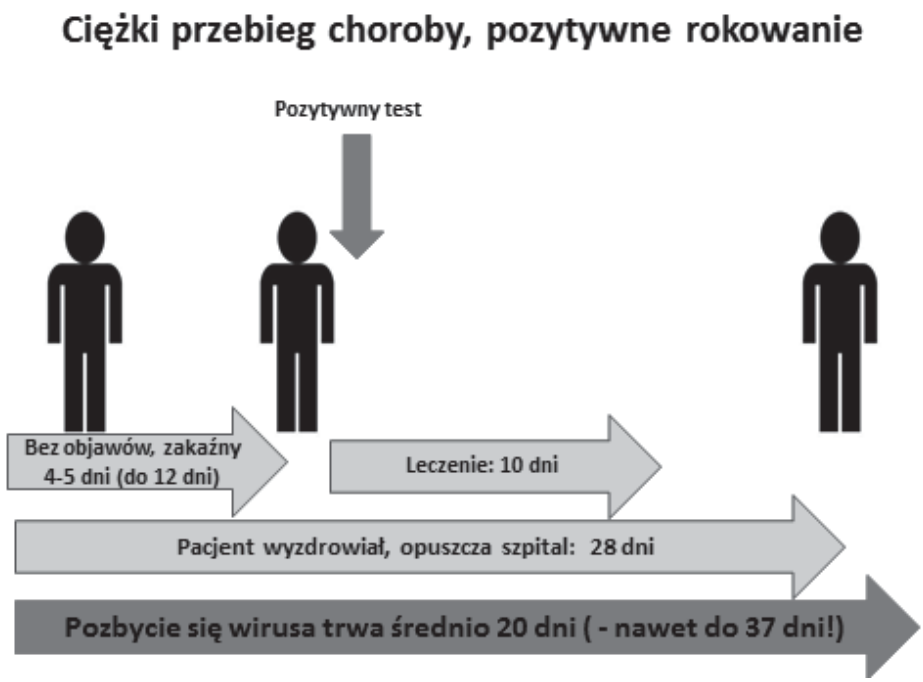
Wysoki poziom D-dimerów świadczy o dużej ilości skrzepliny, a tym samym zagrożeniu zatorowością płucną.

Stężenie D-dimerów powyżej 1µg/ml w osoczu krwi hospitalizowanych pacjentów wirusem COVID-19 było niezależnym ryzykiem śmierci [9] (rys. 9). Jeżeli nie ma żadnych przeciwwskazań, sugerowana jest terapia antykoagulacyjna.

Patologiczne zmiany w płucach chorych na zakażenie wirusowe COVID-19 przypominały te zmiany, które obserwowano w przypadkach ciężkich zachorowań na znane wcześniej koronawirusy SARS i MERS [18]. W płucach osób zmarłych z powodu wirusa COVID-19 stwierdzano masywną obecność śluzu, czego nie spotykano w przypadku patologicznych zmian w płucach wywołanych wirusami SARS i MERS [18].

Według chińskich obserwacji, zgony osób z ciężkim przebiegiem choroby COVID-19 następowały po 27–34 dniach, licząc od początku wystąpienia objawów [10] (rys. 10).

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643


Ciężki przebieg choroby, pozytywne rokowanie
Pozytywny test
Bez objawów, zakaźny
4-5 dni (do 12 dni)
Leczenie: 10 dni
Pacjent wyzdrowiał, opuszcza szpital: 28 dni
Pozbycie się wirusa trwa średnio 20 dni (- nawet do 37 dni!)

Rysunek 10. Średni czas wystąpienia duszności, rozwoju zespołu ostrej niewydolności płuc ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) oraz konieczności przyjęcia na oddział [10]

Dzieci w zasadzie nie chorują na koronawirusa, ale…

Nie możemy jednoznacznie powiedzieć, że koronawirus COVID-19 nie zagraża niemowlętom, dzieciom i młodzieży: ciężki przebieg choroby notowano u 2,5% wszystkich przypadków pediatrycznych, były również doniesienia o (nielicznych!) zgonach dzieci i nastolatków [19].

W Chinach spośród pierwszych 44 tys. przypadków zachorowań, około 2,1% stanowili pacjenci w wieku od 2 tygodni do 17 lat. Było wiele przypadków asymptomatycznych, bez gorączki i jakichkolwiek oznak choroby. Prawidłowe wartości zliczeń leukocytów notowano u 69,6% młodocianych pacjentów, przy czym podwyższone wartości leukocytów stwierdzano u 15%, obniżone u 15% pacjentów.

Większość młodocianych pacjentów miała prawidłowe wartości neutrofilów (4,6% powyżej normy, 6,0% poniżej normy). Mówiąc wprost, wykryto szereg różnic dla przebiegu choroby COVID-19 u dzieci i dorosłych (tab. 3).

Różni autorzy przedstawiają argumenty, które mogą tłumaczyć tak istotne różnice w przebiegu choroby COVID-19 u dzieci i dorosłych: brak dziecięcej limfopenii można uzasadnić niedojrzałym stanem układu immunologicznego dzieci [19].

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Tabela 3. Różnice i podobieństwa zachorowań dzieci i dorosłych zainfekowanych wirusem COVID-19 [16,19]

Dzieci	Dorośli
Najczęstsze objawy: gorączka 50%, kaszel 38%	Najczęstsze objawy: gorączka 98%, kaszel 76%
Limfopenia stwierdzona zaledwie u 3% dzieci	Limfopenia u 80% dorosłych ciężko chorych, u 25% dorosłych z lekkim przebiegiem choroby
Normalny poziom neutrofilów u 90,4% dzieci	Podwyższony poziom neutrofilów u wszystkich ciężko chorych dorosłych
Wskaźniki stanu zapalnego: białko ostrej fazy (CRP) i prokalcytonina (PCT) podwyższone odpowiednio w 13,6% i 10,6% przypadków	Podwyższone wskaźniki stanu zapalnego; dla prokalcytoniny (PCT) 5-krotnie wyższe ryzyko ciężkiego przebiegu choroby
Notowano podwyższony poziom prozapalnej interleukiny 6 (IL-6) – charakterystyczne dla dzieci w wieku poniżej 5 lat z ciężkim zapaleniem płuc	Podwyższony poziom prozapalnej interleukiny 6 (IL-6) we wszystkich ciężkich przypadkach

Ponadto u dzieci będzie mniej immunokompetentnych komórek pamięci, w porównaniu do statusu immunologicznego dorosłych, zwłaszcza starszych osób. Jest też prawdopodobne, że u dzieci nie ma możliwości bardzo silnego (niszczącego) ataku komórek immunokompetentnych na pęcherzyki płucne i tkankę śródmiąższową płuc, jak to się obserwuje u osób starszych.

Leczenie infekcji COVID-19

Jak już wspomniano, leki przeciwwirusowe można w zasadzie podzielić na dwie kategorie: farmaceutyki celujące w wirusa (virus-targeting antivirals) oraz immunoterapię – farmaceutyki celujące w mechanizmy obronne gospodarza (*host-targeting antivirals*). Opracowano też zalecenia w przypadkach ciężkiego przebiegu choroby, wymagającego mechanicznej wentylacji [10] (rys. 11).

Opracowane przez lekarzy chińskich zalecenia z początków epidemii COVID-19 obejmują oba typy leków (tab. 4, rys. 12) [20]. W literaturze medycznej (Pubmed) opublikowano wstępne dane zastosowanych leków/farmakoterapii w zwalczaniu koronawirusa COVID-19. Według chińskich zaleceń wymienianych jest sześć leków (nazwy leków podane w wersji ang.), tab. 4 [20].

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Tabela 4. Leki zalecane w leczeniu zapalenia płuc powodowanego wirusem COVID-19 [20]

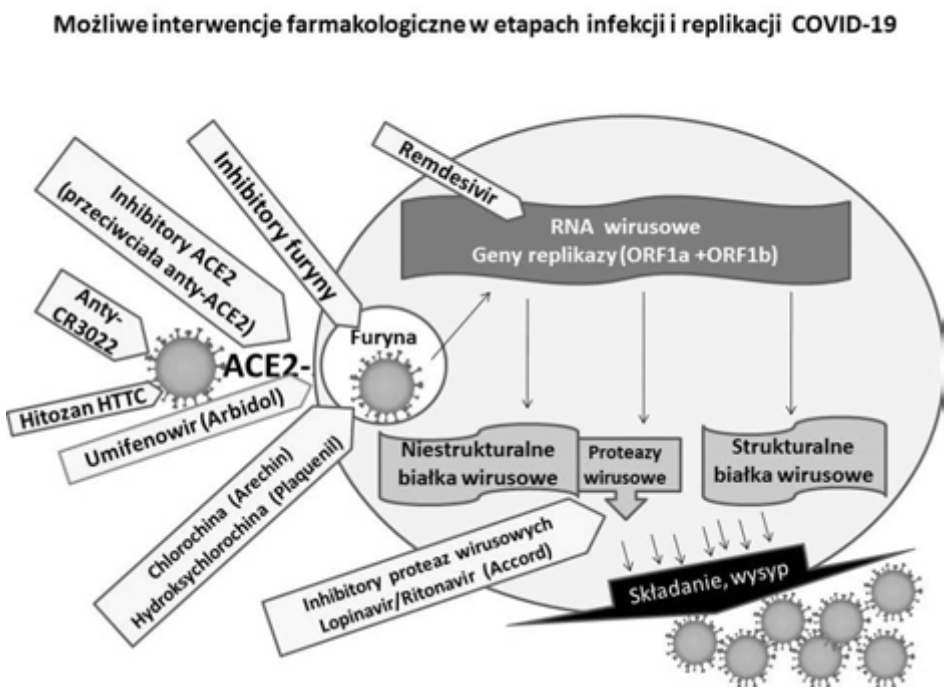
Lek	Dawkowanie*	Sposób podania
IFN-α (interferon beta-1a)	2 x 5 mln jedn./dobę	inhalacje
Lopinavir/ritonavir	2 x 2 kaps./dobę (kaps. odpowiednio po 200 mg/50 mg)	doustnie
Ribavirin	za każdym razem, 2-3 x 500 mg/dobę, w połączeniu z lekami IFN-α lub lopinavir/ritonavir	dożylnie
Chloroquine phosphate	2 x 500 mg/dobę (2 x 300 mg dla chlorochiny)	doustnie
Ek 12 ;Arbidol	2 x 200 mg/dobę	doustnie
*Zalecany (dla wszystkich wymienionych leków) okres podawania leku: nie więcej niż 10 dni.		

Potencjalne interwencje farmakologiczne w blokowaniu infekcji wirusa COVID-19: nowy wirus COVID-19, jakkolwiek zmodyfikowany w miejscu molekularnego rozpoznawania receptora komórkowego ACE2 i w miejscu proteolitycznego cięcia nukleokapsydu, posiada genom w 79% kompatybilny z genomem wirusa SARS i nie wydaje się, aby modyfikacje te istotnie wpłynęły na jego replikację, składanie i wysyp z komórek gospodarza [2,21] (rys. 12).

| Według chińskich autorów, jako przełom w leczeniu należy uznać wyniki farmakologicznego działania fosforanu chlorochiny (chloroquine phosphate; Arechin®) u pacjentów z in-

Rysunek 11. Terapie w ciężkim i krytycznym przebiegu choroby spowodowanej zakażeniem wirusowym COVID-19 [19]

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643



Rysunek 12. Możliwe interwencje farmakologiczne w blokowaniu wirusa COVID-19

fekcją wirusową COVID-19 [6]. Arechin jest lekiem o działaniu nie tylko przeciwpierwotniakowym, ale również przeciwzapalnym. Jest stosowany w terapii lekowej w przebiegu zimnicy, pełzakowicy, ropnia wątroby i przy zdiagnozowanym toczniu rumieniowatym. W briefingu informacyjnym Chińskiej Rady Stanu (17 lutego 2020 r.) podano, że fosforan chlorochiny, znany od 70 lat lek – stosowany w leczeniu malarii, wykazuje znaczącą skuteczność i akceptowalne bezpieczeństwo w leczeniu zapalenia płuc powodowanego wirusem COVID-19.

Próby przeprowadzono w Chinach w wieloośrodkowych badaniach klinicznych, w ponad 10 szpitalach. Lek powoduje podwyższenie pH w endosomach, przypuszczalnie interferując z fuzją wirus/komórka, a także zakłóca glikozylację receptorów SARS-CoV/COVID-19. Przeciwwirusowe i przeciwzapalne działanie chlorochiny może tłumaczyć jej skuteczność w leczeniu pacjentów z zapaleniem płuc COVID-19 [6].

Zaproponowano również podawanie hydroksychlorochiny (hydroxychlorquine; Plaquenil®). Plaquenil należy do grupy leków przeciwzapalnych i immunosupresyjnych z grupy 4-aminochinolin.

Stosuje się go do leczenia i zapobiegania ostrym atakom malarii tropikalnej, leczenia tocznia oraz reumatoidalnych zapaleń stawów. W przypadku gdy pacjent choruje na malarię, pierwsza dawka wynosi zazwyczaj 800 mg, a potem co 6 godzin podaje się 400 mg.

Według chińskich autorów, działanie i*n vitro* hydroksychlorochiny jest silniejsze niż chlorochiny w hamowaniu koronawirusa SARS - CoV-2/COVID-19. Siarczan hydroksychlorochiny 400 mg może być podany dwukrotnie dziennie przez 1 dzień, a następnie 2 x 200 mg/dobę przez kolejne 4 dni [22]. Wstępnie zaproponowano też inne leki, które prawdopodobnie byłyby oporne na nowe mutacje koronawirusa. Dostępni antagoniści receptora angiotensyny 1 (AT1R) [w Polsce zarejestrowano siedem substancji z tej grupy ATC (C09CA); są to: **eprosar-**

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

tan, irbesartan, kandesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, walsartan) mogłyby posłużyć jako środki terapeutyczne w celu zmniejszenia agresywności wirusa i śmiertelności z powodu infekcji wirusowych SARS-CoV-2. Ta idea opiera się na spostrzeżeniach, że enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2) bardzo prawdopodobnie służy jako miejsce wiązania SARS CoV-2/COVID-19 [23] (rys. 12).

Inne leki: szczegółowo znany jest mechanizm infekcji i namnażania koronawirusów SARS i MERS w komórkach gospodarza [24], który można podzielić na poszczególne etapy:

I. Powinowactwo kolców wirusowych do komórkowych białek transbłonowych ACE2 (SARS) lub DPP4 (MERS) pozwala na molekularne dokowanie kolca wirusowego, fuzję i wniknięcie wirusa do wnętrza komórek gospodarza.

Hamowanie tego etapu wymaga podania **monoklonalnego przeciwciała przeciw białku kolca wirusowego (CR3022)** [25] lub przeciw receptorowi komórek gospodarza, tzn. anty-ACE2 [26]. Należy dodać, że miejsce dokowania kolca wirusowego różni się od miejsca aktywności enzymatycznej ACE2 [27]. Rozważane jest również podawanie inhibitorów układu reniny-angiotensyny RAS, w tym inhibitorów ACE1 [28].

II. Możliwe jest blokowanie wirusa na etapie fuzji i wytworzenia endosomów, gdzie dochodzi do proteolitycznego uwolnienia RNA wirusowego przy udziale wspomnianej proteazy serynowej furyny (rys. 12). Alkilacja miejsca aktywnego furyny nieodwracalnie blokuje aktywność enzymatyczną tej proteazy [29].

Makrocykliczne inhibitory furyny są na etapie badań przedklinicznych [30]. W modelu zwierzęcym nadmiar żelaza powodował 70% obniżenie poziomu mRNA furyny [31]. Zaproponowano hamowanie zakwaszania endosomów **chlorochiną** (Arechin®), wspomnianym znanym lekiem przeciwmalarycznym [21]. Wykazano też wrażliwość wirusa MERS na słabą zasadę NH4Cl, przypuszczalnie obniżającą aktywność endosomalnych katepsyn [1]. Zaproponowano również podawanie **hydroksychlorochiny** (hydroxychlorquine; Plaquenil®). Plaquenil należy do grupy leków przeciwzapalnych i immunosupresyjnych z grupy 4-aminochinolin [32].

III. Uwolnienie RNA wirusowego do cytoplazmy komórki rozpoczyna translację najpierw 2/3 genomu (ORF1, ORF2) kodującego wirusowe białka niestrukturalne, w tym proteazy wirusowe [24].

Lopinawir/rytonawir – Kaletra®, AbbVie® (preparat zarejestrowanyw Polsce: Lopinavir+Ritonavir Accord®) jest inhibitorem proteaz koronawirusa, z kolei rytonawir hamuje zależny od cytochromu CYP3A enzym degradujący lopinavir i tym samym utrzymuje terapeutyczne stężenie lopinawiru w surowicy krwi [33].

IV. Kopie ujemnego RNA wirusowego służą do namnożenia genomu RNA+, czyli do replikacji genomów wirusowych [24].

Remdesivir, analog nukleotydu adenozyny, działa hamująco na wirusy SARS i MERS na etapie po wniknięciu do komórek, wbudowując się i powodując przedwczesne zakończenie syntezy RNA wirusowego (rys. 12). Remdesivir został zaproponowany jako terapeutyk w leczeniu infekcji koronawirusowej COVID-10 [34]. Remdesiwir, lopinawir/ritonawir były proponowane do leczenia, ponieważ można wykorzystać doświadczenia w leczeniu koronawirusa MERS tymi lekami. Jakkolwiek nie ma zatwierdzonych metod leczenia infekcji MERS-CoV, skuteczność połączeń lopinawiru, rytonawiru i interferonu beta (LPV/RTV-IFNb) jest obecnie oceniana u pacjentów w Królestwie Arabii Saudyjskiej. Wykazano, że remdesi-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

vir (RDV)i IFNb (zarejestrowany w Polsce jako Avonex i Rebif 44, oba w postaci iniekcji, Rpz) mają lepszą aktywność przeciwwirusową niż LPV i RTV *in vitro*. U myszy, zarówno profilaktyczne, jak i terapeutyczne dawki RDV poprawiały czynność płuc i zmniejszały miano wirusa. Natomiast w profilaktycznym działaniu LPV/RTV-IFNβ nieznacznie zmniejszało się miano wirusa, lecz bez wpływu na inne parametry choroby. Terapeutyczne dawki LPV/RTV-IFNb poprawiały czynność płuc, ale nie zmniejszały replikacji wirusa ani ciężkiej patologii płuc [35].

Według doświadczeń koreańskich, **lopinawir/rytonawir** – Kaletra, AbbVie (preparat zarejestrowany w Polsce: Lopinavir+Ritonavir Accord, kaps. po 200 + 50 mg) zastosowano w leczeniu COVID-19 (rys. 12). Stosowanie lopinawiru/rytonawiru rozpoczęto od 8. dnia szpitalnego (10. dzień choroby); podawano po 2 tabletki (lopinawir 200 mg + rytonawir 50 mg). Co ciekawe, od następnego dnia podawania lopinawiru/rytonawiru obciążenie wirusem β-koronawirusa zaczęło spadać i od tego czasu nie zaobserwowano wykrywalnych lub niewielkich mian koronawirusa. Zdaniem autorów jest możliwe, że zmniejszone obciążenie wirusem SARS-CoV-2 wynikało z naturalnego przebiegu procesu gojenia, niekoniecznie z podawania lopinawiru/rytonawiru lub obu [36]. Niemniej autorzy zalecają lopinawir/rytonawir w grupie stosunkowo wysokiego ryzyka zapalenia płuc COVID-19 (pacjenci w podeszłym wieku lub pacjenci z chorobami podstawowymi), od wczesnego stadium choroby.

V. **Umifenovir** (Arbidol®), lek w IV fazie badania klinicznego ma szerokie spektrum działania przeciw wirusom atakującym układ oddechowy, został zarejestrowany do leczenia zapalenia płuc powodowanego koronawirusem (NCT04246242) [37] (rys. 12).

Arbidol stosowano w chińskich klinikach do leczenie osób zarażonych wirusem COVID-19, wstępne wyniki wskazują na korzystne działanie leku. Notowano przyspieszenie wypierania wirusa, zwłaszcza w lżejszych stanach, zmniejszenie liczby pacjentów wymagających terapii tlenowej [38].

Arbidol jest lekiem produkowanym i stosowanym w Federacji Rosyjskiej.

VI. **Niklozamid** (Yomesan Bayer Pharma AG w tabl. do żucia po 500 mg, Rp) jest lekiem o szerokim spektrum działania, zatwierdzonym przez FDA. Lek ten stosowano u ludzi w leczeniu zakażeń tasiemcem. W badaniach *in vitro* wykazano, że niklozamid ma obiecujące działanie hamujące przeciwko replikacji SARS-CoV, o wartości EC50 mniejszej niż 0,1 μM w komórkach Vero E6 i hamuje replikację MERS-CoV nawet 1000 razy po 48 h p.i. w stężeniu 10 μM w komórkach Vero B4 [39].

VII. **Przeciwciała monoklonalne** – ludzkie przeciwciało monoklonalne swoiste wobec SARS-CoV, CR3022, może się wiązać silnie z wirusem COVID-19 2019-nCoV (KD 6,3 nM). Epitop CR3022 nie wykazuje wiązania krzyżowego z ACE2. Wyniki te sugerują, że CR3022 może potencjalnie zostać opracowany jako lek – kandydat, sam lub w połączeniu z innymi przeciwciałami neutralizującymi, do zapobiegania i leczenia infekcji COVID-19 [40]. W pracy przeglądowej podano dane dla 11 przeciwciał monoklonalnych anty-SARS oraz 6 przeciwciał anty-MERS [41].

VIII. **Polimery na bazie chitozanu**: interdyscyplinarny zespół naukowców pod kierunkiem prof. Krzysztofa Pyrcia i dr Aleksandry Milewskiej (Małopolskie Centrum Biotechnologii) oraz prof. Marii Nowakowskiej i prof. Krzysztofa Szczubiałki (Wydział Chemii UJ) opracował związki polimerowe stworzone na bazie chitozanu, które zdaniem naukowców będą w stanie skutecznie hamować infekcję koronawirusa COVID-19. Wykazali oni, że polimer ten

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

wiąże się z białkiem *spike* z kolców tworzących „koronę" wirusa i blokuje ich oddziaływanie z receptorem komórkowym, a w konsekwencji wnikanie wirusa do komórki. Opracowany przez naukowców z UJ związek chemiczny o nazwie HTCC znajduje się, jak się wydaje, we wczesnej fazie badań przedklinicznych. Badania wstępne u gryzoni wykazały, że po podaniu HTCC drogą wziewną nie obserwowano toksyczności ani pogorszenia się czynności płuc.

IX. **Glikokortykosteroidy nie są zalecane**: czas wykrywania wirusowego RNA z wymazów z jamy ustnej gardła i próbek kału w grupie leczonej sterydami był dłuższy niż w grupie leczonej bez glikokortykosteroidów (odpowiednio 15 dni i 8,0 dni; $t = 2{,}550$, $p = 0{,}013$). Okres wykrywalności wirusowego RNA w próbkach kału w grupie leczonej glikokortykosteroidami był dłuższy niż w grupie leczonej bez glikokortykosteroidów (odpowiednio 20 dni w porównaniu do 11 dni; $t = 4{,}631$, $p < 0{,}001$). Ze względu na opóźniony klirens wirusowego RNA w grupie leczonej sterydami, leki z tej grupy nie są zalecane w leczeniu COVID-19, szczególnie w przypadku łagodnego przebiegu choroby [42].

X. **Potencjalne immunoterapie:** rozprzestrzenianie się wirusa może zostać zahamowane przede wszystkim dzięki naturalnej (wrodzonej) odporności (*innate immunity*) przeciwwirusowej oraz specyficznej odpowiedzi immunologicznej ustroju. Koronawirusy rozwinęły różne mechanizmy ucieczki przed odpowiedzią immunologiczną ustroju, a przeciwdziałanie tym mechanizmom nie zawsze jest skuteczne [43,44].

Ftalhydrazyd (*sodium phthahlhydrazide*) –Tamerit®, Galavit® – jest znany i stosowany od ponad dwóch dekad w Federacji Rosyjskiej. Ftalhydrazyd jest lekiem immunomodulującym, o działaniu przeciwwirusowym [45,46]. Został opisany jako lek wybitnie zmniejszający miano wirusa w zakażeniu wirusem HCV (*hepatitis C virus*) [47]. W zwierzęcym modelu cukrzycy indukowanej alloksanem ftalhydrazyd przyspieszał regenerację trzustki [48]. W zwierzęcym modelu hepatektomii i regeneracji wątroby ftalhydrazyd przyspieszał odrastanie wyciętego płata wątroby, przyspieszał migrację monocytów/makrofagów ze szpiku kostnego [49].

Autorzy wskazują na potencjalne wyciszanie aktywowanych makrofagów i przemianę fenotypową prozapalnych/niszczących makrofagów typu M1 w makrofagi M2 o właściwościach naprawczych. |

Różnice w reakcji na wirusa COVID-19 – pytania i wątpliwości

Konsekwencje zakażenia wirusem COVID-19 mogą być diametralnie różne: od bezobjawowego (brak gorączki, brak efektów płucnych, zakażony nie jest świadomy zakażenia), ekstremalnie po zgon, na skutek 2-3-tygodniowej ciężkiej choroby.

Tak diametralne różnice notowane są zarówno w indywidualnej odpowiedzi na wirusa, jak również w rozpatrywaniu danych epidemiologicznych.

Dlaczego wirus może zabić? Wiemy, że ciężki przebieg choroby wirusowej może wystąpić u ludzi starszych, z chorobami współtowarzyszącymi. Złe rokowania wiązane są również z niedoborami immunologicznymi, które rzadko, ale jednak występują u niektórych chorych.

Większą zagadką są istotne (znamienne statystycznie) różnice w epidemiologii zachorowań i zgonów w populacjach różnych regionów świata. Powstały już na ten te-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

mat rozmaite hipotezy, które warto prześledzić.

Wyższa ekspresja receptora dla wirusa: notuje się większą frekwencję wariantu allelu eQTL w genomach populacji wschodnioazjatyckich. Wariant ten związany jest z wyższą ekspresją tkankowych receptorów ACE-2, czyli receptorów wykorzystywanych przez wirusy SARS i COVID-19 do wniknięcia do komórek gospodarza (wirus MERS wykorzystuje w tym celu receptor DPP4). Mówiąc wprost, przy większej ilości receptorów dla wirusa, populacje wschodniej Azji są bardziej podatne na zakażenie [50].

Obecność receptora w drogach oddechowych: receptor AC2 jest obecny na powierzchni rzęskowych komórek nabłonkowych kielicha nosa, górnych i dolnych dróg oddechowych, jak również na powierzchni pęcherzyków płucnych – pneumocytów typu II. Te ostatnie produkują białka nawilżające pęcherzyki płucne (lubrykanty), a zniszczenie komórek – producentów (zaatakowanych wirusem) prowadzi do utraty funkcji płuc (niedodma/*atelectasis*) w rozwoju ostrej niewydolności płuc ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) [50]. Komórki płucne pneumocyty typu II są bogato wyposażone w receptor ACE2 i mogą być zaatakowane i w konsekwencji zniszczone przez wirusa. Są bardzo ważne w funkcjonowaniu płuc, ich utrata z powodu niszczących skutków infekcji wirusowej jest bardzo groźna. Łącząc te fakty z domniemaną zwiększoną ekspresją tkankową receptora ACE2, jak w populacji wschodniej Azji, możemy przynajmniej częściowo wyjaśnić różnice w (zwiększonej) wrażliwości na wirusa.

Wczesne szczepienie na gruźlicę: na świecie obowiązują różne standardy szczepienia. W takich krajach jak Japonia, Węgry, Polska, wczesnodziecięce szczepienie BCG (Bacillus Calmette-Guérin) na gruźlicę jest obowiązkowe i może skutkować mniejszym zagrożeniem ciężkiego przebiegu choroby wirusowej COVID-19. W immunologii znane jest zjawisko wytrenowanej/„wypracowanej" zwiększonej odporności (*trained immunity*). W innych krajach, jak USA, Włochy, Holandia, nie ma obowiązku szczepienia na gruźlicę, zatem brak szczepienia na gruźlicę i co za tym idzie brak zwiększonej „wypracowanej" odporności na wirusa może tłumaczyć – w skali populacji – dlaczego w tych krajach należy spodziewać się większej liczby chorych i ofiar śmiertelnych. Znaczące jest porównanie danych dla różnych krajów.

Śmiertelność z powodu COVID-19 (kwiecień 2020 r.):

- Brazylia szczepi na gruźlicę od 1920 r., liczba zgonów na milion mieszkańców: **0,0573**.
- Japonia szczepi od 1947 r., śmiertelność/mln mieszkańców: **0,28**.
- Kraje, które szczepiły dawniej lub obecnie na gruźlicę (średnia dla 55 krajów), liczba zgonów/mln mieszkańców: **0,78**.
- Iran szczepi od 1984 r. (starsi powyżej 35 lat nieszczepieni), liczba zgonów na milion mieszkańców: **19,7**.
- Kraje, które nigdy nie szczepiły na gruźlicę (średnia dla 5 krajów), liczba zgonów/

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

mln mieszkańców: **16,39**.

Dane porównawcze – aktualne przeliczenia z początku kwietnia 2020 r.

- Dania (5,6 mln mieszkańców, 77 zgonów) – szczepienia obowiązkowe, ograniczenia wprowadzone 11 marca, śmiertelność/mln mieszkańców na początku kwietnia 2020 r.: **13,75**.
- Polska (38 mln mieszkańców, 67 zgonów – dane oficjalne), szczepienia obowiązkowe, ograniczenia wprowadzone 12 marca, śmiertelność/milion mieszkańców na początku kwietnia 2020 r.: **1,76**.
- Włochy (60,5 mln mieszkańców, 14 tys. zgonów) liczba zgonów/mln mieszkańców na początku kwietnia 2020 r.: **231,40**.
- Hiszpania (kraj 46,6 mln mieszkańców, 12 tys. zgonów) liczba zgonów/mln mieszkańców na początku kwietnia 2020 r.: **257,51**.

Warto zastanowić się szczegółowo, które grupy wiekowe były szczepione, a które nie miały szczepień. W Danii (szczepienia przez 40 lat: 1946–1986) zaszczepiono grupy w wieku 74–34 lata. W Hiszpanii (szczepienia przez 16 lat: 1965–1981) zaszczepiono grupy w wieku 55–39 lat. Jeżeli uwzględnimy fakt, że ciężko chorują głównie ludzie starsi, powiążemy to z danymi: śmiertelność w Danii (gdzie 70-latkowie i 60-latkowie byli zaszczepieni) jest 10-krotnie niższa niż w Hiszpanii (tu zaszczepieni są ludzie od 55 lat, starsi nie byli szczepieni). Jeżeli uwzględnimy średnie obliczenia dla krajów, które nigdy nie szczepiły na gruźlicę i porównamy z danymi z krajów, które zawsze szczepiły na gruźlicę, różnica jest dwudziestokrotna na korzyść krajów szczepiących.

Można mieć poważne zastrzeżenia dla tych wyliczeń, ponieważ nieznane są rozmiary rozprzestrzenienia się wirusa w danym kraju (w zależności od skuteczności i czasu wprowadzonych ograniczeń, praktykowanych standardów higieny, zwyczajów, itd.). Obliczenia nie uwzględniają też wczesnej czy późnej fazy epidemii.

Jednak nie da się wykluczyć, że czynnik szczepienia na gruźlicę i niska śmiertelność na infekcję COVID-19 może wiązać się z fenomenem wspomnianej „wypracowanej", czy też „wytrenowanej" odporności. Ciekawe w tym kontekście są wyniki szczepienia BCG w zwierzęcym modelu cukrzycy typu 2: po zarażeniu gruźlicą padło 90% myszy nieszczepionych i zaledwie 50% myszy szczepionych.

Co więcej, w kontrolach niezarażonych padło 40% myszy z cukrzycą niezainfekowanych i nieszczepionych, natomiast padło tylko 30% myszy z cukrzycą niezainfekowanych, ale szczepionych BCG na gruźlicę [51]. Autorzy wskazują na rozwój mechanizmu naprawczego w płucach zwierząt genetycznie obciążonych cukrzycą, lecz szczepionych na gruźlicę, który miałby polegać na konwersji makrofagów typu zapalnego (M1) na makrofagi naprawcze – napływ do mięśnia sercowego w miejscu zawału, ich działanie naprawcze i wyciszanie stanu zapalnego w uszkodzonym mięśniu sercowym [52].

U ludzi szczepionka BCG nie tylko indukuje komórkową odpowiedź immunologiczną limfocytów T, lecz również powoduje długoterminowe zmiany epigenetyczne i metaboliczne, reprogramując komórki odporności wrodzonej, czyli wprowa-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

dzając wspomniany trening immunologiczny [53].

Autorzy opisują działanie nowej atenuowanej szczepionki z żywymi bakteriami *Mycobacterium tuberculosis*, jako bezpiecznej, immunogennej przeciw gruźlicy, dającej ochronę nie tylko przed gruźlicą (liczbę zmarłych na świecie na gruźlicę szacuje się na 1,4 mln/rok, liczbę nowych zakażeń 10 mln/rok), ale również heterologiczną w swym działaniu. W modelu zwierzęcym uzyskiwano ewidentną ochronę przed bakteriami (*Streprococcus pneumonie*) wywołującymi zapalenie płuc podobnie jak bakterie gruźlicy, lecz antygenowo obce na działanie przeciwciał przeciwgruźliczych [53]. Warto dodać, że jako dodatkową korzyść szczepionka BCG daje niespecyficzny efekt 50% obniżenia śmiertelności dzieci szczepionych.

Piśmiennictwo:

[1] Millet JK, Whittaker GR. (2015). Host cell proteases: Critical determinants of Coronavirus tropism and pathogenesis. Virus Res. 202, 120-134. doi:10.1016/j.virusres.2014.11.021.

[2] Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, i in. (2020).The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Med. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.

[3] Braun E, Sauter D. (2019). Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. Clin Translat Immunol. 8(8). doi:10.1002/cti2.1073.

[4] Jia, H. (2016). Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease. SHOCK, 46(3), 239–248. doi:10.1097/shk.0000000000000633.

[5] Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. (2010). Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin–angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. Pharmacol Therapeut. 128(1), 119–128. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.06.003.

[6] Gao, J., Tian, Z., & Yang, X. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. BioScience Trends. doi:10.5582/bst.2020.01047.

[7] Zou X,Chen K, Zou J, i in. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.

[8] Rabaan AA, Alahmed SH, Bazzi AM Hatem M. Alhani HM. (2017). A review of candidate therapies for Middle East respiratory syndrome from a molecular perspective. J Med Microbiol. 66: 1261- 1274. doi: 10.1099/jmm.0.000565.

[9] Jiang F, Deng L, Zhang L, i wsp. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Gen Intern Med. 2020 Mar 4. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.

[10] Cao B. (2020). Chinese guideline of diagnosis and treatment of COVID-19, 7th version. 18 March 2020. Caobin_ben@163.com.

[11] Huang C, Wang Y, Li X, i in. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5.

[12] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, i in. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

[13] Wen W, Su W, Tang H, i in.(2020). Immune cell profiling of COVID-10 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. www.medRxiv.org; doi:10.1101./2020.03.23.20039362.

[14] Liao M, Liu Y, Yuan J, i in. (2020). The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID-19 revealed by single-cell RNA sequencing. www.medRxiv.org; doi:10.1101/2020.02.23.20026690.

[15] Petersen SF, Ho YC. (2020). SARS-CoV-2: A storm is raging. J Clin Invest. doi:10.1172/JCI137647.

[16] Singhal T. (2020). A review of coronavirus disease (COVID-19). Indian J Pediatr. 87(4): 281-286 doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.

[17] Zhang D, Guo R, Lei L, i in. (2020). COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. www.medRxiv.org; doi:101101/2020.03.24.20042655.

[18] Jin Y, Yang H, Ji W, i in. (2020). MDPI Viruses 12, 372 doi: 10.3390/v12040372.

[19] Henry BM, Lippi G, Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2029. Clin Chem Lab Med. doi: 10.1515/cclm-2020-0272.

[20] Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Therapeut 14(1), 58–60. doi:10.5582/ddt.2020.01012

[21] Krzystyniak, K. (2020) Poszukiwanie skutecznych terapii przeciw pandemicznemu koronawirusowi COVID-19. Lek w Polsce (Wyd. Medyk, Warszawa) nadesłane 13.030.2002.

[22] Yao, X., Ye, F., Zhang, M., i in. (2020). In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. doi:10.1093/cid/ciaa237.

[23] Gurwitz, D. (2020). Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Develop Res. doi:10.1002/ddr.21656.

[24] Kindler E, Thiel V, Weber F. (2016). Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the antiviral interferon response. Adv Virus Res. 219-243. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.006.

[25] Tian X, Li C, Huang A, i in. (2020). Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

monoclonal antibody. Emerg Microb Infect. 9(1), 382 385. doi:10.1080/22221751.2020.1729069.
[26] Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. (2020). Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). Asian Pac J Allergy Immunol. 38:10-18 DOI 10.12932/AP-200220-0773.
[27] Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. (2010). Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin–angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. Pharmacol Therapeut. 128(1), 119–128. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.06.003.
[28] Tan WSD, Liao W, Zhou S, i in. (2018). Targeting the renin–angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. Curr Opin Pharmacol. 40, 9–17. doi:10.1016/j.coph.2017.12.002.
[29] Braun E, Sauter D. (2019). Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. Clin Translat Immunol. 8(8). doi:10.1002/cti2.1073.
[30] Van LT, Ivanova, T, Hardes K., i in. (2019). Design, synthesis and characterization of new macrocyclic inhibitors of the proprotein convertase furin. Chem Med Chem. doi:10.1002/cmdc.201800807.
[31] Wichaiyo S, Yatmark P, Vargas RE, i in. (2015). Effect of iron overload on furin expression in wild-type and beta-thalassemic mice. Toxicol Rep. 2: 415-422.
[32] Yao, X., Ye, F., Zhang, M., i in. (2020). In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. doi:10.1093/cid/ciaa237.
[33] Yao TT, Qian JD, Zhu WY, i in. (2020). A systematic review of lopinavir therapy for SARS Coronavirus and MERS Coronavirus-a possible reference for Coronavirus disease-19 treatment option. J Med Virol. doi:10.1002/jmv.25729.
[34] Wang M, Cao R, Zhang L, i in. (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 30: 269-271. doi:10.1038/s4122-20-282-0.
[35] Sheahan, TP, Sims AC, Leist SR i in. (2020). Comparative therapeutic effi cacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nature Communications, 11(1). doi:10.1038/s41467-019-13940-6.
[36] Lim J, Jeon S, Shin HY, i in. (2020). Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea:the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. J Korean Med Sci. Feb17;35(6):e79 https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79.
[37] Han Q, Lin Q, Jin S, i in. (2020). Recent insights into 2019-nCoV: a brief but comprehensive review. J. Infection , doi: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.010
[38] Li L, Li L, Xu KJ I in. (2020). Clinical efficacy of Arbidol in patients with 2019 coronavirus-infected novel pneumonia: a retrospective cohort study. (submitted: Lancet) https://ssrn.com/abstract=3542148.
[39] Xu J, Shi PY, Li H, Zhou J. (2020). Broad spectrum antiviral agent niclosamide and its therapeutic potential. ACS Infect. Dis. DOI: 10.1021/acsinfecdis.0c00052 (Web): 03 Mar 2020.
[40] Tiana X, Lia, Huanga A, i in. (2020). Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus specifi c human monoclonalantibody. Emerging Microbes & Infections, VOL. 9 https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069.
[41] Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. (2020). Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). Asian Pac J Allergy Immunol. 38:10-18 DOI 10.12932/AP-200220-0773.
[42] Ling Y, Xu SB, Lin YX, i in. (2020). Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin Med J. (Engl). Feb 28. doi: 10.1097/CM9.0000000000000774.
[43] Nelemans T, Kikkert M. (2019). Viral innate immune evasion and the pathogenesis of emerging RNA virus infections. Viruses, 11(10), 961. doi:10.3390/v11100961.
[44] De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. (2017). Host factors in coronavirus replication. Curr Topics Microbiol Immunol. doi:10.1007/82_2017_25.
[45] Abidov MT. (2016). New N-heterocyclic pharmaceuticals for humans. Almanach (Pol) 11 (4):74-80.
[46] Abidov MT. (2017). New N-heterocyclic pharmaceuticals for humans. Part II: Pharmacological and biochemical characterization of hydrazide derivatives. Almanach (Pol) 12(3) 73-80.
[47] Nagoyev BC, Abidov MT, Ponezeva ZB. (2005) [Chronic viral hepatitis: immunopathogetic, clinical-diagnostic and therapeutic aspects] (Rus). Guripp Adigea, Maikop.
[48] Danilova IG, Bulavintceva TS, Gette IF, i in.(2017). Partial recovery from alloxan-induced diabetes by sodium phthalhydrazide in rats. Biomed Pharmacother. 95: 102-110 doi:10.1016/j.biopha.2017.07.117.
[49] Danilova IG, Yushkov BG, Kazakova IA, i in. (2019). Recruitment of macrophages and bone marrow stem cells to regenerating liver promoted by sodium phthalhydrazide in mice. Biomed Pharmacother. 110: 594-601 doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.086.
[50] Popov D. 2020. Treatment of COVID-19 infection. A rationale for current and future pharmacological approach. Pulmonol Respirat Med. 9(4): 38-58.
[51] Radhakrishan RK, Thandi RS, Tripathi D, i in. (2020). BCG vaccination reduces the mortality of Mycobacterium tuberculosis-infected type 2 diabetes mellitus mice. JCI Insight 5(5): e133788 doi:10.1172/jci.insight.133788.
[52] Kopeć-Szlęzak J. (2014). Makrofagi i ich rola w układzie krwiotwórczym. J Transfusion Med. 7(3):84-92.
[53] Tarancon R, Dominguez-Andres J, Uranga S, i in. (2020). New live attenuated tuberculosis vaccine MTBVAC induces trained immunity and confers protection against experimental lethal pneumonia. PLOS Pathogens 16(4) e1008404 https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008404.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Rozdział II

Pół roku pandemii COVID-19 – nowe doświadczenia

Z końcem sierpnia 2020 r. w kolejnych krajach Unii Europejskie statystyki dziennych zakażeń koronawirusem COVID-19 powoli, lecz pięły się w górę: Francja, Hiszpania, Czechy, Polska i inne kraje wspólnoty doświadczały w różnym stopniu skutków wakacyjnego poluzowania restrykcji (głównie zakazu wyjścia/*lockdown*) i bagatelizowania środków ostrożności. Koronawirus nie zmienił swoich potencjalnych zdolności do szybkiego rozprzestrzeniania się: wartości infekcyjności R0 jak były, tak zostały wysokie: od 3 do 6, czyli jedna zainfekowana osoba potencjalnie potrafi zakazić od 3 do nawet 6 kolejnych osób w różnych regionach świata. Współczynnik R0 jest zdefiniowany jako średnia liczba kolejnych infekcji (drugiego rzędu) od jednej zainfekowanej osoby; gdy R0 jest większe niż 1, epidemia narasta [2] (tab. I).

Tabela 1. Współczynnik R0* koronawirusów, wirusów grypy i Zika [2]

Infekcje wirusowe	Szybkość reprodukcji
ZIKA (wektor: komar, tropikalne temp.)	0,6 –0,8
MERS CoV (koronawirus Bliskiego Wschodu)	0,69–0,9
Pandemia grypy w 2009 r.	1,5
Epidemia SARS-1 w 2003 r.	2,0–3,0
Pandemia grypy „hiszpanki" w 1918 r.	2,0–3,0
Pandemia COVID-19 (SARS-2)	2,5 (zakres 1,8–3,6)

*Aby epidemia wygasła, współczynnik R0 musi być mniejszy od jedności.

Ogólnie można powiedzieć, że koronawirus COVID-19 ma podobny lub wyższy współczynnik infekcyjności R0 niż wirus grypy z pandemii 2009 r., lecz ryzyko leczenia szpitalnego na oddziale intensywnej terapii zarażonych wirusem COVID-19 jest 5–6-krotnie wyższe niż w czasie pandemii grypy z 2009 r. Ponadto śmiertelność z powodu infekcji COVID-19 jest wysoka głównie wśród osób 70+, niepodobnie do pandemii grypy „hiszpanki" z 1918 r. i fali grypy z 2009 r. Dane zgonów z powodu infekcji wirusowej COVID-19 dla USA z wczesnego etapu pandemii (2 mln zakażonych) wynoszą 5,63%, dla Japonii natomiast 5,36% chorujących [3]. Śmiertelność w odniesieniu do ogólnej populacji jest relatywnie niska: 0,66% według danych

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

chińskich, 0,6% wśród pasażerów zainfekowanego statku wycieczkowego Diamond Prince, 0,4% według danych dla jednego z mniejszych miast w Niemczech, zainfekowanych wirusem COVID-19 (hot spot), 0,3% w Islandii [4]. Dane z Islandii są interesujące z uwagi na dokładne badania niewielkiej populacji: serokonwersję 90% osób zakażonych wirusem COVID-19 potwierdzono immunotestem pan-Ig. Okazało się też, że 56% wszystkich infekcji zostało zdiagnozowane testem genetycznym qPCR (lub qRT-PCR – *real-time qualitative polymerase chain reaction*), 14% infekcji wykryto u osób pozostających na kwarantannie, a 30% kolejnych infekcji nie było testowane qPCR i wystąpiło poza kwarantanną. Ogólnie 44% chorych na koronawirusa COVID-19 nie było testowanych testem genetycznym qPCR [4].

Strategia „DDM" (dezynfekcja – dystans – maseczki), czerwone strefy, lokalne restrykcje

Najbardziej widocznych skutków bagatelizowania koronawirusa niestety doświadczyły Stany Zjednoczone: zachorował co 60. obywatel USA, liczba chorych we wrześniu 2020 r. zbliżyła się do 7 mln (najwięcej spośród krajów świata). Dzienna liczba zmarłych sięgnęła 1000 osób, całkowita liczba zmarłych zbliżyła się do 200 tys.

Trudno uzmysłowić sobie, że w USA z powodu wirusa COVID-19 zmarło już więcej osób niż łącznie podczas I wojny światowej, wojen koreańskiej, wietnamskiej, afgańskiej, irackiej, zamachów 11 września, plus śmiertelne ofiary wirusa SARS-1 i grypy H1N1. Zdarzały się dramatyczne sytuacje: 23-letni Jacob Seerano z Florydy z powodu pandemii stracił siedmiu członków swojej rodziny.

Podejście do pandemii absurdalnie stało się tematem politycznym: niektórzy gubernatorzy republikańscy nie wprowadzili nakazu zakrywania twarzy, zachowywa-

Nie poszedłbym na wesele na 150 osób, do klubu albo restauracji bez wentylacji ani na koncert czy mecz w hali. Nie jestem samobójcą.

prof. Krzysztof Simon,
kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu,
(wrzesień 2020 r.)

nia bezpiecznej odległości. Nawet statystyki zachorowań dla poszczególnych stanów wskazują na wyższe żniwo wirusa w stanach republikańskich.

Kto zawinił? Komu przypisać utratę pierwszych kilku miesięcy z początków pandemii? Międzynarodowy zespół, panel ekspertów, ma zbadać odpowiedzialność Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Bez wątpienia w USA prezydent Donald Trump zlekceważył nadchodzącą pandemię. Na przełomie lata/jesieni 2020 r. trzy najbardziej dotknięte pandemią kraje: Brazylia (4 mln chorych), Indie (4 mln), USA (6,5 mln) notowały 70–100 tys. zakażeń na dobę i nawet do 1000 zmarłych na dobę.

Niedowierzanie, frustracja, stres, *fake newsy*, mylące wypowiedzi nieprofesjonalistów, dramatyczne dołowanie gospodarek świata, hałas medialny, to wszystko nie powinno zaciemniać podstawowej zasady w epidemiologii. Powtórzmy: ***O skuteczności wygaszania wszelkich epidemii decyduje poziom edukacji sanitarnej, dyscy-***

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

plina społeczeństwa i skuteczność działania służb sanitarnych. W Szwecji, w odróżnieniu od innych krajów, nie zamknięto szkół, restauracji, teatrów, licząc na „naturalne przechorowanie" społeczeństwa, by nie zrujnować gospodarki. Niestety, z powodu wirusa COVID-19 zmarło w Szwecji w ciągu pół roku 4,5 tys. osób, podczas gdy w Norwegii (dwa razy mniejsza populacja) przy wprowadzonych restrykcjach zmarło 260 osób. Główny epidemiolog Szwecji i zarazem autor tej strategii Anders Tegnell przyznał, że decyzja niewprowadzania lockdownu była błędna.

Azjaci witają się ostrożnie

Głęboki skłon dwóch witających się Japończyków, z odpowiednio dużej odległości, podobno zapewniał ochronę przed zdradzieckim, nagłym pchnięciem sztyletem ukrytym w fałdach ubrania. Cokolwiek o tym sądzić, powitanie w Japonii zapewnia odpowiedni dystans i brak kontaktu fizycznego. Podobnie wygląda powitanie w Indiach, a dłonie witających się pań złożone są jak do modlitwy. Znów: bez kontaktu fizycznego. W Europie nie wolno dotknąć tylko królowej brytyjskiej na oficjalnych spotkaniach dyplomatycznych. A jak wita się nasz rodak? Się masz, daj pyska, zrobimy niedźwiedzia! Całuję rączki szanownej pani. I tak dalej, bezpośredni kontakt fizyczny, całowanie rąk, ślina na policzku. Wirus nie opuści nas nagle i bezpowrotnie. Rozsądek podpowiada, aby na długie lata zapomnieć o naszych zwyczajach powitań i pożegnań. Nie będzie to łatwe na zakrapianych imieninach, weselach. Nie mówiąc o pogrzebach.

Maseczka nie zwalnia od myślenia

Redukcja przepływu powietrza po założeniu maseczki dobrej jakości (najlepiej dwuwarstwowej i bez zaworu) jest jak najbardziej słuszną strategią przeciw wszelkim wirusom, które rozprzestrzeniają się drogą kropelkową/powietrzną. Maseczka daje podwójne zabezpieczenie: oprócz fizycznej bariery dla tych uwalniających wirusa (jest 5-krotnie więcej osób bezobjawowych!) i tych zdrowych, którzy chronią się maseczką, jest jeszcze istotny efekt psychologiczny. Co więcej, widząc osoby z maseczkami na twarzy, doświadczamy stałego alertu: uwaga! Groźny wirus czyha na nas wszystkich! Identycznie maseczka na naszej twarzy wywołuje sygnał „uwaga – niebezpieczeństwo" dla osób, które nas mijają.

Sama maseczka nie wystarczy. Nie zwalnia nas od myślenia. Okazuje się (niezależnie od posiadania maseczki), że zachowanie dystansu jest równie ważne, ale samo zachowanie standardowej odległości 1,5 m również może nie wystarczyć! Taki postulat wysunęli naukowcy brytyjscy z Uniwersytetu Oksfordzkiego oraz specjaliści z bostońskiego Massachusetts Institute of Technology (MIT). Według nich, niezależnie od utrzymywania odległości około 2 m między ludźmi należy również brać pod uwagę łącznie inne czynniki, jak słaba lub skuteczna wentylacja, wielkość tłumu (np. wesela, pogrzeby), czas narażenia na SARS-CoV-2 i noszenie maseczek ochronnych. Według ich publikacji w *British Medical Journal:* Dystans fizyczny powinien być

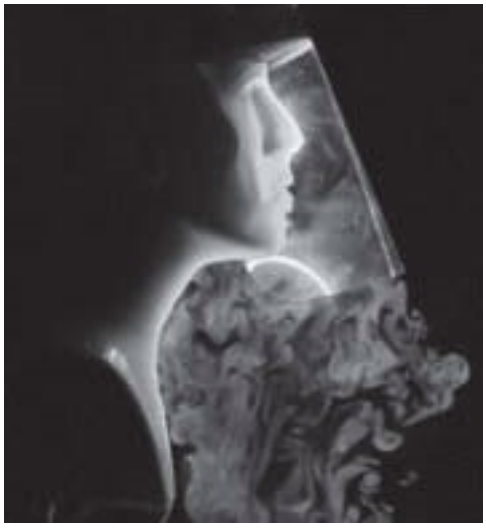
Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

postrzegany tylko jako część szerszego podejścia do zdrowia publicznego w celu powstrzymania pandemii COVID-19. To nie tylko 6 stóp (ok. 2 m), a wszystko inne można by zignorować. Ważne jest, aby rozróżnić wysokie i niskie ryzyko.

Najwyższy alert powinien obowiązywać np. w barach, restauracjach i stadionach. Koronawirus może przemieszczać się na odległość ponad 2 m np. przy kaszlu lub gdy kibic – nosiciel wirusa głośno krzyczy. W okolicznościach najwyższego ryzyka, czyli w pomieszczeniach o słabej wentylacji, w dużym tłumie, przy wystawieniu przez dłuższy czas na kontakt z wirusem i braku maseczek na twarzach obecnych osób, eksperci zalecają zachowanie odległości większej niż 2 m. Dotyk, brudne ręce, brak dezynfekcji mogą istotnie przyczynić się do rozprzestrzeniania się wirusa, który przeżywa na powierzchniach mebli, foteli w autobusach czy tramwajach, uchwytach sklepowych wózków i tak dalej, jakkolwiek istotny jest rodzaj materiału: COVID-19 przeżywa w powietrzu 3 godz., na kartonach 24 godz., na stalowych powierzchniach 48 godz., na plastikach 72 godz. i więcej [5].

Przyłbice nie chronią

Szokujące, ale niestety prawdziwe. Przyłbice nie stanowią ochrony porównywalnej z maseczkami dobrej jakości. Przyłbice zakrywające całą twarz wydawały się do tej pory wygodniejszym sposobem zabezpieczenia w pomieszczeniach, gdzie nie da się zachować odpowiedniego dystansu społecznego. Szczególnie korzystne wydawały się w przypadku osób kaszlących lub kichających. Niestety nie jest to prawda. Na łamach czasopisma *Physics of Fluids* naukowcy z Florida Atlantic University opublikowali wyniki odpowiednich testów na manekinach, które jednoznacznie wykazują, że maseczki chirurgiczne czy tkaninowe skuteczniej chronią przed rozprzestrzenianiem koronawirusa niż przyłbice (rys. 1).



Rysunek 1. Tak może rozprzestrzeniać się wirus. Kaszel czy kichanie, imitowany za pomocą pompki wyrzucającej wodę z gliceryną: chmura kropelek gliceryny uwalniana spod przyłbicy.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Owszem, w pewnym stopniu przyłbice powstrzymują najbardziej intensywny ruch cząsteczek śliny po kichnięciu czy kaszlnięciu, tworzący się przy okazji aerozol, który może unosić koronawirusy, szybko się spoza nich wydostaje. Powstająca chmura drobniejszych, a przez to dłużej utrzymujących się w powietrzu cząsteczek, może stanowić dla innych realne zagrożenie.

Indywidualny pacjent, indywidualna odporność. Kto zachoruje?

Cała nasza wiedza o zwalczaniu wirusa nie zna (jeszcze) odpowiedzi na najistotniejsze pytanie: dlaczego tak jest, że jedna osoba ciężko przechodzi chorobę wywołaną wirusem COVID-19, skoro u innych osób zakażenie jest wręcz niezauważalne?

Dlaczego niektóre osoby bez widocznych chorób współistniejących również umierają (w naszym kraju co siódmy zmarły) na chorobę wirusową COVID-19? Co powoduje, że u części zakażonych przebieg choroby jest tak dramatyczny ?

Dlaczego dochodzi do rzadkich wprawdzie, lecz spowodowanych wirusem uszkodzeń różnych narządów, łącznie z objawami neurologicznymi? Niektóre osoby hospitalizowane z powodu COVID-19 doświadczały delirium: były zdezorientowane i pobudzone. Opisywano u tych pacjentów neurologicznych z infekcją wirusową obrzęk i stan zapalny mózgu, uszkodzenie mieliny (dane japońskie), udar, krwotok mózgowy i utratę pamięci.

Nie jest niczym niezwykłym, że poważne choroby powodują skutki uboczne, ale skala pandemii COVID-19 oznacza, że tysiące, a nawet dziesiątki tysięcy ludzi mogą już mieć trwałe objawy, czyli w rezultacie problemy na całe życie.

Dlaczego podeszły wiek i tzw. choroby towarzyszące (otyłość, cukrzyca, nadciśnienie, choroby krążeniowo-sercowe, niektóre choroby płuc) zmniejszają szanse łagodnego przebiegu choroby i zarazem są czynnikami podwyższonego ryzyka śmierci u pacjentów zakażonych wirusem COVID-19?

Według informacji Ministerstwa Zdrowia, co siódma osoba w Polsce,
która zmarła z powodu infekcji wirusowej COVID-19,
nie miała widocznych chorób współistniejących.

„**Choroby współtowarzyszące**", o których słyszymy w codziennych komunikatach o śmiertelności z powodu wirusa COVID-19 w naszym społeczeństwie, to głównie związana z otyłością cukrzyca typu 2, nadciśnienie i sama otyłość (tab. 2).

Istnieją również (oprócz starszego wieku) inne czynniki podwyższonego ryzyka ciężkiego zachorowania z powodu pandemicznego wirusa: mogą to być (ukryte) rzadkie anomalie, np. niedobory produkcji klasy IgA przeciwciał, rzadkie poliformizmy genów (alleli) 3 i 9 chromosomu i inne (np. płeć męska – większe ryzyko zachorowania), o których będzie mowa w dalszej części tekstu. Warto przytoczyć już tutaj podstawowe różnice czynników współistniejących w przebiegu choroby, jak to wynika z doświadczeń francuskich [6].

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Tabela 2. Czynniki współtowarzyszące u pacjentów z objawami zapalenia płuc, z ciężkim i lekkim przebiegiem choroby wirusowej COVID-19 [6]

Czynnik współtowarzyszący	Ciężki przebieg choroby	Lekki przebieg choroby
Cukrzyca typu 2	20%	0
Nadciśnienie	47%	6,7%
Płeć męska	77%	23%
Masa ciała*	BMI = 24,1 kg/m^2	BMI = 20,5 kg/m^2
Wiek*	68,3 lat	39,8 lat

*Średnia dla hospitalizowanych z objawami zapalenia płuc.

Wiek podeszły jest uważany za jeden z głównych czynników ryzyka ciężkiej postaci choroby i/lub zgonu z powodu wirusa COVID-19, lecz sam wiek zdrowego człowieka jako taki nie oznacza, że pacjent jest bez szans. Były przykłady wyzdrowienia 90- i 100-letnich pacjentów zainfekowanych wirusem COVID-19. Ilu jest zdrowych stulatków? Z badań włoskich, gdzie tradycyjne wielopokoleniowe życie rodzin w jednym domu rodzinnym gwarantuje dobrostan starego człowieka i długą przeżywalność, doliczono się 6 tys. zdrowych stulatków: ok. 1/3 włoskich stulatków dysponuje (odpowiednio do swojego wieku) dobrym zdrowiem, tzn. bez chorób współistniejących. Jednak u osób starszych często notuje się przyspieszony proces tworzenia się przewlekłego, układowego stanu zapalnego (nie tylko w infekcjach COVID-19), dla którego istnieje nawet nazwa: zespół starzeniowo-zapalny (i*nflammaging*) [7]. Taki przyspieszony proces układowego zapalenia można zaobserwować również u młodszych osób, nieuchronnie skutkujący osłabieniem całego ustroju.

Wysokie stężenie prozapalnych cytokin, określane jako „sztorm cytokinowy", powoduje szybko pogłębiające się uszkodzenie wielu narządów (płuca, serce, wątroba, nerki), a wydzielający się w nadmiarze czynnik TNF (*tumor-necrois factor*) niszczy komórki, doprowadzając do wielonarządowej zapaści. Ogólnie analizując markery stanu zapalnego, tzn. białko ostrej fazy CRP (*C-reactive protein*), interleukinę IL-6, limfopenię, wysokie stężenie dehydrogenazy mleczanowej LDH (*lactate dehydrogenase* – marker śmierci komórkowej), niski poziom albuminy, łącznie z markerami zakrzepicy/koagulacji u pacjentów z objawami zakażenia wirusem COVID-19 ponad 10 dni, z ponad 90% prawdopodobieństwem można przewidzieć zgon pacjenta [7].

Szczepionki anty-COVID19: przypuszczalnie długa droga od sukcesu

Po pół roku trwania pandemii wstępnie wyprodukowano już ponad 200 szczepionek (wg innych danych 176) przeciw wirusowi COVID-19. Co to oznacza? Czy jesteśmy już w posiadaniu całej gamy upragnionych szczepionek i tylko biurokratyczna opieszałość jest przyczyną braku tych szczepionek w aptekach? Otóż nie: każda szczepionka musi przejść przez kilka etapów badań, z których najważniejsze są badania bezpieczeństwa i skuteczności danej szczepionki. Badanie bezpieczeństwa

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

szczepionki-kandydata niewiele ma wspólnego z samą funkcją ochrony przed wirusem. Wstrzykuje się to „coś" pewnej liczbie wolontariuszy i to „coś" ma być absolutnie nieszkodliwe dla wszystkich zaszczepionych. Takie badania przechodzi już ponad 30 szczepionek. Etapy badania skuteczności to są długie miesiące badań wielu tysięcy osób żyjących w warunkach możliwego kontaktu z wirusem (przecież nikt – szczepiony, czy nieszczepiony – nie da się zakazić groźnym patogennym wirusem). Do tego potrzebne są równoległe próby placebo na podobnej liczbie osób, które nie dostały szczepionki, tylko np. sterylny roztwór soli fizjologicznej. Z porównania frekwencji zachorowań w tych dwóch, zazwyczaj wielotysięcznych grupach, można z dużym prawdopodobieństwem mówić o skuteczności lub braku skuteczności szczepionki. A świat na razie jest na etapie pierwszym badania bezpieczeństwa różnych szczepionek.

W literaturze światowej dyskutuje się o co najmniej trzech potencjalnych szczepionkach wykorzystujących adenowirusy jako wektor, których bezpieczeństwo jest już sprawdzane u ludzi [8]:

- Szczepionka ChAd0x1nCoV-19 z Uniwersytetu Oksfordzkiego, wykorzystująca adenowirusa jako wektor, zawiera fragment sekwencji genetycznej białka kolca wirusowego. W etapie I/II badań klinicznych indukuje silną odpowiedź humoralną/przeciwciał oraz komórkową (limfocyty T); brak poważnych skutków ubocznych samej szczepionki. We współpracy z Astra-Zeneca rozpoczęto III fazę badań klinicznych tej szczepionki w Anglii, Południowej Afryce i Brazylii. We wrześniu 2020 r. wstrzymano badania na czas nieokreślony z powodu jednego przypadku poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego.
- Szczepionka chińska Ad5-nCoV-19 (CanSino Biologics) stosuje jako wektor niereplikujący się adenowirus, zawiera materiał genetyczny białka kolca wirusowego COVID-19, indukuje u ludzi odpowiedź przeciwciał i/lub odpowiedź komórkową. Skutki uboczne (gorączka, zmęczenie) po podaniu tej szczepionki były wyższe, niż po podaniu placebo. Profil bezpieczeństwa szczepionki został oceniony jako bezpieczny. Mimo niekompletnej III fazy klinicznej, chińskie władze zdecydowały o podawaniu szczepionki żołnierzom chińskim. Oczekuje się, że szczepionka zostanie zatwierdzona w ciągu roku.
- Szczepionka rosyjska, o której wiemy niewiele, została stworzona w Instytucie Gamalaya w Moskwie, wykorzystuje dwa szczepy adenowirusa jako wektory. Planowane jest masowe szczepienie od października 2020 r., przypuszczalnie będzie także podawana żołnierzom.
- Ewentualnymi graczami w „wyścigu" szczepionkowym są jeszcze firmy Moderna (USA), współpracujące ze sobą BioNTech, Pfizer i Fosun Pharma.

Kilka słów sceptycyzmu (nie są adresowane do „antyszczepionkowców"!): podczas paniki spowodowanej koronawirusem SARS-1 w 2003 r. był korzystny klimat do naukowej współpracy międzynarodowej w dziedzinie wirusologii. To wtedy Fran-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

cja i Chiny podpisały umowę o stworzeniu laboratorium wirusologicznego w Wuhan (miało tam pojechać 50 naukowców z Francji, na 5-letnie kontrakty). Laboratorium w Wuhan powstało, Francja dostarczyła technologii *know-how*, szczepy wirusowe. Ostatecznie żaden z francuskich naukowców nie został wpuszczony do tego laboratorium. Żadna szczepionka anty-SARS-1 nie powstała do dzisiaj. Nie oznacza to, że nie zrobiono prób uzyskania takiej szczepionki. W ciągu ostatnich kilkunastu lat zidentyfikowano i opracowano kilka antygenów-kandydatów dla wyprodukowania szczepionki anty-SARS-CoV-2. Jako wektor wykorzystywano początkowo cały inaktywowany wirus (WIV) lub zmodyfikowany wirus krowianki Ankara. Opracowano szereg szczepionek, jednak zaobserwowano po zainfekowaniu wirusem szczególny rodzaj immunopatologii: naciek eozynofilny płuc, zarówno u eksperymentalnych myszy, jak i małp, które były szczepione tymi szczepionkami z wektorami wirusowymi [9]. Wykazano następnie, że kluczową, ale nie wyłączną rolę we wzmocnieniu tej (niekorzystnej) reakcji immunologicznej odgrywało białko N wirusa. Na podstawie tych badań zostało użyte rekombinowane białko kolca S wirusa SARS-CoV-2 jako kandydat na szczepionkę, ale białko to o pełnej długości również indukowało immunopatologię. Ponadto stwierdzono, że epitopy poza domeną wiążącą receptor (RBD) białek kolca S są również zaangażowane w wywoływanie tego zjawiska. Dlatego do celów immunizacji stworzono rekombinowane białko – domenę wiążącą receptor (RBD). Ostatnio wykazano, że myszy immunizowane tym właśnie rekombinowanym fragmentem białka z odpowiednim adiuwantem hydrożelowym RBD219-N1/Alhydrogel® były w pełni chronione (0% śmiertelności) przed wirusem SARS-CoV-2, w porównaniu do około 30% śmiertelnością u myszy po immunizacji całym białkiem SARS S/Alhydrogel® i 100% śmiertelnością w kontrolach nieszczepionych [9]. Ostrożną sugestią z tych prac jest nadzieja, że pełny sukces będzie można uzyskać u ludzi.

Ogólnie zatem uzyskanie statusu bezpieczeństwa dla opracowywanych aktualnie szczepionek anty-COVID-19 (czyli brak skutków ubocznych samego podania szczepionki) nie oznacza automatycznie, że będą one skuteczne i będą działać u wszystkich grup podwyższonego ryzyka. Szczepionka na wirusa COVID-19 jest niezbędna i oczekiwana. Miejmy nadzieję, że w ciągu kilku miesięcy pojawi się i będzie dostępna dla wszystkich.

Cel szwedzkiego eksperymentu: odporność społeczna

Czy doczekamy się „odporności stadnej" (*herd immunity*) całych społeczeństw? Teoretycznie idealnym rozwiązaniem jest przechorowanie całego społeczeństwa i nabycie naturalnej odporności na dany patogen. Warunkiem jest niekontrolowane rozprzestrzenianie się patogenu („na żywioł"), celem „naturalnego wyszczepienia" wszystkich obywateli tym patogenem. Oczywiście nie ma mowy o takiej strategii przy wysokiej śmiertelności (np. Ebola) lub trwałych uszkodzeniach, czy kalectwie po infekcji (np. polio). Powiedzmy to z całą stanowczością: wirus COVID-19 nie nadaje się do świadomego indukowania „stadnej odporności". U progu jesieni 2020

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

r. liczba zmarłych na świecie osób zainfekowanych wirusem COVID-19 doszła do jednego miliona.

Częściowej odpowiedzi na temat „stadnych" skutków pandemii udzieliły serologiczne badania przesiewowe (poszukiwanie przeciwciał anty-COVID-19) w niektórych „gorących" miejscach Europy. I tak spośród 1473 osób (79% mieszkańców miejscowości Ischlg w Austrii) aż 42,4% badanych posiadało specyficzne przeciwciała na wirusa (łącznie w klasie IgG i IgA).

Podobnie spośród 1862 osób ogólnej populacji Luksemburga 11% posiadało specyficzne dla wirusa przeciwciała w klasie IgA i tylko1,9% w klasie IgG. W brytyjskich badaniach służby zdrowia aż 15% posiadało w próbkach śliny specyficzne dla wirusa przeciwciała łącznie w klasie IgA, IgM, IgG, przy negatywnych testach z krwi [10].

W niedawnym przeglądzie (metaanalizie wyników) Cochrane wykazano, że testy seropozytywności, oparte na przeciwciałach w klasie IgA, wykazują wyższą czułość w odniesieniu do innych metod. Powiązano również częstość zakażeń wirusem COVID-19 z rzadkimi (selektywnymi) niedoborami wytwarzania klasy IgA przeciwciał (1: 143 – 1: 14800 osób). Wykazano istotną współzależność pomiędzy frekwencją niedoborów IgA w populacji a częstością występowania wirusa COVID-19 w tej populacji [3].

Większość testów immunologicznych wyszukuje przeciwciała w klasie IgG. Wybrane celowane antygeny wirusa niekoniecznie są tymi najbardziej istotnymi, jak białka kolca (S), czy białka receptorowe wirusa RBC (*receptor binding domain*). Przykładowo, spośród 24 różnych testów zaaprobowanych przez amerykańską agencję FDA, aż 6 rozpoznawało jedynie nukleokapsyd wirusa.

Autorzy wnioskują, że aktualne badania serologiczne niekoniecznie wykrywają wszystkie te osoby, które przebyły bardzo łagodnie (niskie miano przeciwciał) lub bezobjawowo infekcję COVID-19 [10]. Warto dodać, że istnieją dowody na krzyżowe reakcje z niegroźnymi grypopodobnymi koronawirusami człowieka („immunologiczna pamięć"), a warunkiem adekwatnego wyniku testu jest jego wysoka specyficzność [11].

Ciężki i lekki przebieg choroby – dwa różne profile zwalczania wirusa

Odporność kojarzy nam się z wytwarzaniem przeciwciał produkowanych przez komórki B, jednak wiemy już, że pełny obraz odporności na wirusa COVID-19 wykracza poza przeciwciała. Komórki odpornościowe zwane limfocytami T (odpowiedź komórkowa) są ważne, zwłaszcza dla długotrwałej odporności. Świadczą o tym np. częste reakcje krzyżowe z pospolitymi koronawirusami dla specyficznych limfocytów T u 33% zdrowych dawców krwi [6]. Badania dla pięciu innych koronawirusów sugerują, że bariera „sterylnej odporności" (bezobjawowego przebiegu zakażenia), która zapobiega infekcji, może trwać tylko kilka miesięcy. Ale odporność ochronna, która może zapobiegać lub łagodzić objawy, może trwać dłużej. Podobnie odporność ochronna dla COVID-19 może utrzymywać się miesiącami. Ale wiadomo też,

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

że u chorych z ciężkim przebiegiem choroby COVID-19 dochodzi do obniżenia populacji komórek T CD4+, TCD8+, jak również komórek B i komórek NK (*natural killers*) [12]. Liczba komórek B jednak wzrastała wraz z przedłużającą się chorobą, a proporcja zmniejszającej się liczby komórek T do komórek B zależała od ciężkości przebiegu choroby.

Porównywano ciężki (zapalenie płuc, ARDS) i lekki przebieg choroby u pacjentów, badając wszelkie możliwe parametry immunologiczne odpowiedzi na COVID-19. Okazało się, że w ciężkim przebiegu choroby odpowiedzi są nawet „lepsze" od przypadków łagodnej postaci choroby. Na przykład wszyscy pacjenci z zapaleniem płuc mieli dodatni indeks serologiczny: tzw. serokonwersja występowała u 50% z nich już 11. dnia od początków objawów, u 100% po 39 dniach. Większość (70%) tych pacjentów odpowiadała na białka wirusa (albo białka kolca, albo nukleokapsydu) w odpowiedzi limfocytów T, w porównaniu do 37,9% pacjentów z lekką postacią choroby [6]. Ogólnie już w kilku ośrodkach zgłaszano proporcjonalne do nasilenia choroby obniżenie miana komórek T we wczesnym stadium choroby COVID-19.

Lekki przebieg choroby – lepsze rokowania w razie reinfekcji

Pojawiały się wątpliwości, czy powtórne zakażenie wirusem COVID-19 nie spowoduje gorszego przebiegu choroby? Dla większości infekcji wirusowych aktywują się odpowiednie limfocyty (produkowane są przeciwciała, cytokiny) oraz wytwarza się pamięć immunologiczna. Po zwalczeniu infekcji około 90% tych specyficznych dla wirusa efektorowych limfocytów ginie, a pozostałe 10% tworzy pulę długo żyjących komórek pamięci immunologicznej.

W przypadku ponownej infekcji dochodzi do aktywacji i namnożenia tych komórek (specyficznych dla danego wirusa). Mówiąc bardziej szczegółowo, zachowane limfocyty pamięci T (CD4+) z czynnikiem transkrypcyjnym (T-bet) wydzielają cytokiny (w tym interferon) i „pomagają" komórkom pamięci MBC (*memory B cells*), „wyuczonym" do produkowania przeciwciał specyficznych dla wirusa.

Pacjenci, którzy zwalczyli wirusa COVID-19, wytwarzają przeciwciała skierowane przeciw kolcom wirusa S (*spike*), a zwłaszcza przeciw jego białkom receptorowym RBC (*receptor binding domain*), czyli przeciwciała blokujące wiązanie wirusa z receptorami ACE2 komórek człowieka.

W łagodnym przebiegu choroby COVID-19 wirus jest „zwalczony" już mniej więcej po 8 dniach od wystąpienia objawów choroby. Od pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby pobierano próbki krwi oraz izolowano komórki efektorowe po 20 dniach (1. wizyta) oraz po 3 miesiącach (2. wizyta) od pozytywnego wyniku testu na obecność wirusa.

Okazało się, że wszyscy ci pacjenci zwalczyli fazę zapalną (ostry przebieg choroby) już przed 1. wizytą, utrzymywał się stały poziom przeciwciał neutralizujących wirusa i nie było już komórek kontrolujących ostrą fazę infekcji. Co więcej, od 1. do 2. wizyty u większości tych pacjentów utrzymywał się lub nawet wzrastał poziom przeciwciał neutralizujących wspomniane białka RBD kolca wirusa, jak również wykrywano

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

zwiększoną pulę komórek pamięci MBC produkujących przeciwciała anty-RBD. Komórki te były „spokojne", niepobudzone (niski poziom markera Ki67 sygnalizującego wejście w cykl komórkowy), można powiedzieć, że były gotowe na ewentualny powtórny atak wirusa.

Warto zacytować opinię wirusologa z berlińskiej kliniki Charite, Christiana Drostena, który m.in. doradza władzom Niemiec w sprawie przeciwdziałania pandemii. Twierdzi on, że po wyleczeniu z COVID-19 osoba nabywa odporność, która częściowo chroni przed powtórnym zakażeniem koronawirusem. Drosten uważa, że powtórne zachorowanie na COVID-19, jeśli do niego dojdzie, będzie miało lżejszy przebieg.

Ogólnie z metaanalizy kilkunastu już opublikowanych prac poświęconych reinfekcjom wynika, że dotychczasowe obserwacje – jak się wydaje – dotyczą latentnych, przedłużonych infekcji [13]. Nie było zgłaszanych reinfekcji powyżej 70 dni od kontaktu z wirusem. Być może nie ma w ogóle reinfekcji koronawirusa COVID-19 w okresie kilku miesięcy od pierwszego kontaktu, zwłaszcza przy prawidłowej odpowiedzi organizmu na patogen.

Chronią nas nasze geny

Jednym z najbardziej uderzających aspektów choroby COVID-19 są wyraźne różnice w reakcji na infekcję. Niektórzy ludzie nie mają żadnych objawów, podczas gdy inni mają ciężkie lub nawet śmiertelne zapalenie płuc. Znane są przypadki ekstremalnej podatności na inne infekcje, w tym na gruźlicę i wirus Epsteina-Barr, zwykle nieszkodliwy patogen, który czasami powoduje ciężką chorobę.

Zjawisko to zostało przypisane mutacjom w pojedynczych genach. Podejrzewa się, że podobne sytuacje mogą się zdarzyć w przypadku infekcji wirusowej COVID-19. Immunolodzy z Rockefeller University w Nowym Jorku podjęli się próby odszukania takich mutacji o szczególnym znaczeniu dla odporności przeciwwirusowej człowieka. Zespół przeczesywał pełne genomy zdrowych osób poniżej 50. r.ż., które doświadczyły ciężkich przypadków COVID-19, jak np. zawodnika, który przebiegł maraton w październiku 2019 r., a pięć miesięcy później leżał na OIOM-ie z wirusem COVID-19, intubowany i wentylowany.

Międzynarodowy zespół analizujący genomy około 4000 osób z Włoch i Hiszpanii odkrył pierwsze silne powiązania genetyczne z ciężką postacią choroby wywołanej infekcją wirusową COVID-19. Metodą szerokogenomowej analizy GWAS (g*enome-wide association studies*) łącznie przeanalizowali oni ponad 8,5 mln pojedynczo nukleotydowych polimorfizmów SNP (*single nucleotide polymorphism*). Powiązano nosicielstwo jednego z dwóch określonych wariantów genów na 3 i 9 chromosomie z osobami, u których rozwinęła się niewydolność oddechowa.

Pacjenci ci byli bardziej narażeni na ciężki przebieg choroby niż osoby bez tych mutacji (i zarazem bez tej choroby). Jeden wariant „wrażliwego" genu leży w regionie genomu, który determinuje grupę krwi ABO. Drugi jest blisko kilku genów, w tym jeden, kodujący białko, które oddziałuje z receptorem ACE2, używanym przez wirus,

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

aby dostać się do ludzkich komórek, oraz dwa inne, które kodują cząsteczki związane z odpowiedzią immunologiczną przeciwko patogenom [14].

Dzieci też chorują, lecz liczba chorych dzieci jest minimalna

W Anglii, na 35 tys. dzieci testowanych na obecność wirusa COVID-19, było 4% wyników pozytywnych, podczas gdy na populację dorosłych przypadało 19 %–34 % testów pozytywnych [15]. Mediana wieku dla dzieci COVID-19 pozytywnych wynosiła 5,9 lat, przy czym największa liczba przypadków dotyczyła niemowląt oraz młodych dorosłych.

W testach na wirusa COVID-19 było pozytywnych zaledwie 2,8% dzieci z ostrą infekcją dróg oddechowych. Śmiertelność wśród ciężkich przypadków dzieci hospitalizowanych oceniono na poniżej 0,5%.

W przeprowadzonej analizie danych z 5 ostatnich lat, dla dziecięcych przypadków ostrych infekcji oddechowych, ogólnie nie stwierdzono nadmiernej śmiertelności wśród dzieci.

Cytowane prace chińskie (analiza retrospektywna pierwszej fali epidemii) wskazują na 12% dzieci z COVID-19 pozytywnych spośród wszystkich infekcji wirusowych COVID-19. Z kolei wczesne dane USA (region Waszyngtonu, DC) wskazują, że na ogólną liczbę 177 zainfekowanych dzieci, 44 dzieci (25%) było hospitalizowanych, 9 dzieci było poważnie chorych [16]. Ogólnie oceniono liczbę dzieci z wirusem COVID-19 na poniżej 2% wszystkich zakażonych.

Otyli bardziej zagrożeni

Otyłość definiuje się jako chorobę, głównie układu dokrewnego, wynikającą z niezbilansowania (nadmiaru) pobranych kalorii względem wydatkowania energii. W 2009 r. ustalono, że otyłość jest czynnikiem podwyższonego ryzyka w pandemii grypy, zmutowanego świńskiego szczepu H1N1. U otyłych pacjentów przebieg choroby był cięższy i panowała wśród nich wyższa śmiertelność z powodu grypy H1N1 [17]. Znane jest współwystępowanie otyłości i chorób sercowo-naczyniowych, insulinooporności i cukrzycy typu 2, nowotworów. Otyłościowy zespół metaboliczny obejmuje m.in. lokalny stan zapalny w tkance tłuszczowej i niewłaściwe uwalnianie cytokin, niedotlenienie, układowy przewlekły stan zapalny.

Opublikowane dane z Chin, Wielkiej Brytanii, Meksyku, USA, jednoznacznie wskazują na wyższe ryzyko powikłań i śmierci z powodu otyłości u pacjentów zakażonych wirusem COVID-19 [17]. Pacjenci nowojorscy z indeksem masy ciała BMI (*body mass index*) 30–40 kg/m^2 byli ponad czterokrotnie bardziej (współczynnik hazardu/ryzyka HR = 4,26; *hazard ratio*) narażeni na hospitalizację z powodu zakażenia wirusem COVID-19. Podwyższoną śmiertelność u otyłych pacjentów z wirusem COVID-19 notowano w Meksyku (HR = 1,74–1,25).

Otyłość u mężczyzn stanowi o wiele większe zagrożenie cięższą chorobą i zgonem z powodu wirusa niż dla kobiet. Drastyczne różnice w progresji w kierunku ciężkiej

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

choroby COVID-19 notowano dla BMI powyżej 28 kg/m^2 dla mężczyzn HR = 5,4, dla kobiet HR = 0,58. Jednak w innych badaniach różnice te nie były tak znaczące: mężczyźni: HR = 4,72, kobiety: HR = 5,5. Jak wykazano w niewielkich badaniach klinicznych, oprócz wysokiego BMI liczy się obecność znaczących ilości tłuszczu trzewiowego/znaczny obwód brzucha: dla progresji w kierunku ostrego przebiegu choroby/intensywnych terapii (HR = 22,5), intubacji (HR = 16,1) [17]. Współzależność otyłości i ciężkiego przebiegu choroby z COVID-19 jest notowana szczególnie u otyłych mężczyzn w średnim wieku.

Cukrzyca obniża szanse wyzdrowienia

Możemy już oprzeć się na w miarę solidnych danych statystycznych, obejmujących tysiące pacjentów: z włoskich rejestrów pacjentów, którzy nie przeżyli, 34% miało cukrzycę.

Chińskie dane z Wuhan mówią o 22% pacjentów z cukrzycą, którzy nie przeżyli, dane z USA wskazują na 11% pacjentów z cukrzycą zakażonych wirusem COVID-19. Ogólnie z danych hinduskich wynika, że 70% śmiertelności wiąże się z występowaniem chorób współistniejących [18]. Według danych włoskich cukrzyca (głównie typu 2) prawie trzykrotnie (OR = 2,79) zwiększa ryzyko konieczności leczenia zakażonego wirusem COVID-19 na oddziale intensywnej opieki medycznej OIOM oraz ponad trzykrotnie (OR = 3,21) zwiększa ryzyko śmierci wśród tych pacjentów [19]. Jednym z przejawów patologii metabolicznych w cukrzycy jest podwyższona ilość tzw. zaawansowanych produktów końcowych glikacji AGE *(advanced glycation end products*), powstających w wyniku nieenzymatycznego przyłączania się glukozy do reszt aminokwasowych białek. Aktywowane receptory RAGE wiążące glikowane białka mają swój udział w rozwoju przewlekłej dysfunkcji komórek śródbłonka naczyń, sprzyjającej zakrzepom. Ponadto wykazano możliwość wiązania kolców wirusa COVID-19 nie tylko z receptorami ACE2, lecz również z glikoproteiną CD147 (obecną na pneumocytach typu II i innych komórkach). Białko to ulega nadregulacji w hiperglikemii i aktywacji RAGE [19].

Istnieje kilka przesłanek, które wiążą cukrzycę z podwyższonym stężeniem proteazy furyny w surowicy krwi diabetyków, uznawanej za niezależny marker prognostyczny tej choroby. Furyna służy do aktywowania nowo powstałych białek w komórce przez odcinanie fragmentów probiałka. Wirus COVID-19, mówiąc kolokwialnie, wykorzystuje furynę jako molekularne nożyczki na etapie wnikania jego materiału genetycznego do wnętrza zainfekowanej komórki. Podwyższone stężenie furyny może ułatwiać fuzję wirusowego nukleokapsydu z błoną komórkową i tym samym zwiększać infekcyjność wirusa [18]. To unikalne dla furyny miejsce cięcia w białku kolca nie występuje u innych koronawirusów, występuje natomiast u innych wysoce patogennych wirusów (Ebola, Marburg). Co również może być istotne, wirus COVID-19 w wielu przypadkach ciężkiego przebiegu choroby atakuje płuca, nerki, wątrobę, a w tych właśnie narządach wykrywa się wysokie stężenia furyny.

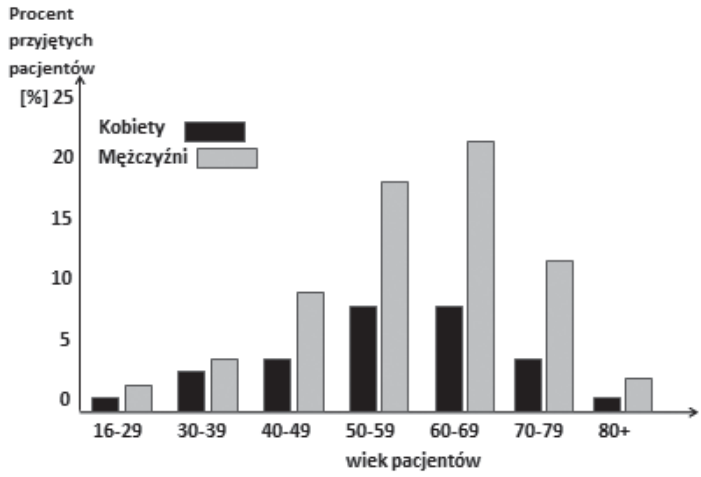
Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Mężczyźni mają gorsze szanse niż kobiety

Wiedza o różnicach w odpowiedzi immunologicznej kobiet i mężczyzn jest niepełna, lecz różnice te istnieją. Uwidoczniają je m.in. dane statystyczne ciężkich zachorowań i śmiertelności dla obu płci w pierwszych miesiącach pandemii w Anglii i Walii (rys. 2, rys. 3) [20]. Cytowane są dane epidemiologiczne o podwyższonej śmiertelności mężczyzn w różnych krajach: 73% wszystkich zgonów w Chinach, 59% w Korei Południowej, 70% we Włoszech [21]. Pandemia COVID-19 pokazała znany już fakt różnicy między płciami – różnice związane również z różnymi i typowymi zachowaniami dla danej płci.

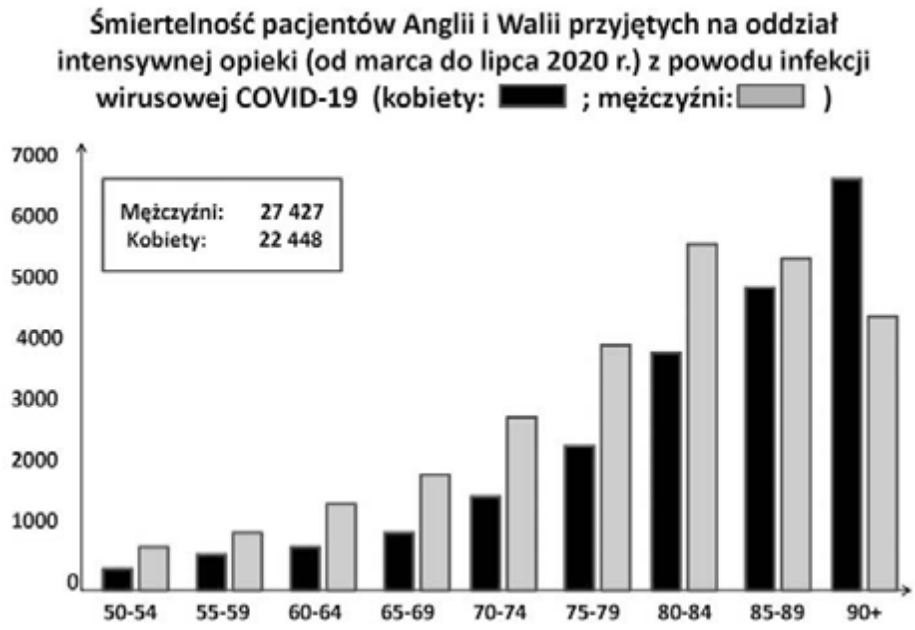
Oddziaływanie wirusa na mężczyzn w powiązaniu z zachowaniami związanymi z męskością, w tym częstsze palenie, picie, mniejsze angażowanie się w profilaktykę zdrowotną i opóźnione poszukiwanie opieki zdrowotnej, również mniejsza dbałość o przestrzeganie środków zapobiegawczych, takich jak noszenie maski lub mycie rąk, mogą przyczyniać się do większych problemów zdrowotnych mężczyzn, niższej odporności i tym samym większej podatności na ciężkie zachorowanie na wirusa COVID-19.

Znany jest także fakt większego rozpowszechnienia chorób współistniejących u mężczyzn niż u kobiet, np. choroby układu krążenia, cukrzyca, większa ilość tłuszczu trzewiowego u otyłych, nadciśnienie tętnicze i inne, które też mogą być u mężczyzn czynnikiem zwiększonej podatności na ciężki przebieg infekcji wirusowej COVID-19 [20].



Rysunek 2. Statystyka zachorowań: kobiety – mężczyźni, dla osób przyjętych na oddział intensywnej opieki (OIOM) z powodu infekcji wirusowej COVID-19 w Anglii i Walii, w pierwszych miesiącach pandemii 2020 r. [20]

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643



Rysunek 3. Śmiertelność kobiet i mężczyzn przyjętych z powodu infekcji wirusowej COVID-19 w Anglii i Walii, w pierwszych miesiącach pandemii 2020 r. [20]

Różnica zachowań nie jest wyłączną przyczyną różnic odporności kobiet i mężczyzn. Znany jest fakt różnego oddziaływania hormonów płci m.in. na układ odpornościowy [21]. Hormony kobiece współdziałają z genetycznymi czynnikami odporności kobiety, jak receptory Toll-like, interleukiny, mikro-RNA, obecne na dwóch chromosomach X (hamowanie jednego chromosomu X jest niepełne). Pojedynczy chromosom X u mężczyzn, androgenowe hormony stwarzają inne uwarunkowania odpowiedzi immunologicznej ustroju.

Testosteron podwyższa u mężczyzn (zarówno na poziomie transkrypcji, jak i posttranslacji) ilość dwóch enzymów krytycznych z punktu widzenia infekcyjności wirusa COVID-19: konwertazy angiotensyny 2 (ACE2) i białka transbłonowego TMPPRSS2 (proteaza serynowa 2), przypuszczalnie podwyższając tym samym miano wirusa i opóźniając usunięcie wirusa z organizmu [21]. Z drugiej strony, obecność receptorów androgenowych we wszystkich witalnych narządach mężczyzny świadczy o istotnej roli tych hormonów dla męskiego zdrowia/odporności. Niski poziom testosteronu, zarówno u młodych, jak i starszych mężczyzn, jest negatywnym wyznacznikiem męskiego zdrowia [22].

Konsekwencje różnic w odpowiedzi immunologicznej kobiet i mężczyzn mogą uwidocznić się w statystyce chorób, np. o podłożu autoimmunizacji. Wśród chorych na tocznia układowego SLE (*systemic lupus erythematosus*) aż 90% pacjentów stanowią kobiety [23]. W analizie 11 profili transkryptów RNA (w modelu zwierzęcym) w żeńskich komórkach immunokompetentnych w odpowiedzi na traktowanie interferonem wykazano dymorfizm płciowy szeregu ścieżek, takich jak ścieżka akty-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

wacji interferonów alfa i gamma (IFNα, IFNγ), ścieżka dopełniacza, krzepnięcia/koagulacji i inne [23]. Ogólnie szereg genów krytycznych dla regulacji odporności wrodzonej (*innate immunity*) oraz odporności nabytej/adaptacyjnej (*adaptive immunity*) znalazło swoją lokalizację w chromosomie X. Tam znajdują się geny receptorów rozpoznających patogeny PRR (*patogen-related receptors*), czyli wykrywających antygeny/epitopy PAMPs (*patogen-associated molecular patterns*) m.in. wirusów. Są to m.in. receptory typu TLR (*toll-like receptors*), jak TLR-7, istotny dla rozpoznawania pojedynczo niciowych RNA (ssRNA), a taką budowę ma koronawirus COVID-19. Tym samym efektywne zwalczenie wirusa związane jest z chromosomem płci żeńskiej X. Płeć żeńska, jak się wydaje, faworyzuje również (bardziej kontrolowaną) produkcję prozapalnej interleukiny IL-6 i bardziej kontrolowane procesy zapalne [24]. Różnice płci notuje się również dla innych receptorów: dwukrotnie więcej TLR2 powstaje w komórkach męskich, z kolei wykazano o 30% więcej transkrypcji mRNA receptora TL4 w komórkach żeńskich [25]. Warto dodać, że wspomniany już korzystny efekt szczepienia na gruźlicę, zaliczany do skutków „wyszkolonej odporności" (*trained immunity*) przejawia się jako bardziej kontrolowany/hamowany układowy stan zapalny w organizmie zaszczepionym szczepionką BCG, przy czym efekt ten wydaje się być bardziej korzystny dla kobiet [26].

Testosteron decyduje o męskim zdrowiu?

Prawidłowy (wysoki) poziom testosteronu jest istotny dla prawidłowego funkcjonowania całego męskiego organizmu, a takim przekonującym dowodem jest obecność receptorów androgenowych we wszystkich witalnych narządach mężczyzn [22]. Przeciwnie, niski poziom testosteronu w surowicy krwi jest niezależnym markerem upośledzenia komórek śródbłonka, podwyższonego ryzyka zakrzepicy (thrombosis), nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej i tym samym może prowadzić do podwyższonego stanu zapalnego i opóźnionego usunięcia wirusa COVID-19 z organizmu. Istnieje zbieżność pomiędzy znanymi czynnikami gorszej prognozy choroby wirusowej COVID-19 i niskiego poziomu testosteronu (tab. 3) [21].

Znane jest zjawisko ubytku testosteronu u mężczyzn w wieku 65-75 lat, rzędu 13% na dekadę. Również u młodszych mężczyzn, jak na to wskazują prawie 20-letnie dane, niezależnie od wieku, notuje się znaczące obniżenie stężenia testosteronu całkowitego i biodostępnego (dla danej grupy wiekowej) u mężczyzn. Upraszczając, porównanie wartości z okresu przed i po 10 latach wskazuje na około 11% ubytek testosteronu całkowitego, w tej samej grupie wiekowej mężczyzn. Ubytek testosteronu biodostępnego, po uwzględnieniu czynnika starzenia się i przedziału wiekowego mężczyzn, określono na około minus 1,4% na rok. Zdaniem wielu autorów, trendu tego nie można przypisać innym (znanym) czynnikom niż czynniki zdrowotno-środowiskowe.

Ogólnie chemiczne zagrożenia środowiskowe mogą być przyczyną obniżonego poziomu testosteronu, co potwierdza niedawny systematyczny przegląd badań epidemiologicznych wiążących obniżenie jakości nasienia z obecnością środowisko-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

wych chemicznych środków o działaniu hormonopodobnym [22]. Dalszych wniosków dostarczyły badania MMAS (*Massachusetts Male Aging Study*). Obok czynnika starzenia się istotnie liczą się czynniki stylu życia i zdrowia mężczyzny. Nadwaga rzędu 4-5 kg/m^2 indeksu masy ciała (BMI) powoduje obniżenie stężenia testosteronu całkowitego, porównywalne z 10-letnim ubytkiem z powodu naturalnego starzenia się.

Inaczej mówiąc, stężenie testosteronu u 60-latka z dodatkowymi kilogramami nadwagi (np. BMI = 30 zamiast 25) będzie zbliżone do wartości u szczupłego 70-latka.

Tabela 3. Zbieżność czynników predysponujących do gorszego przebiegu choroby wirusowej COVID-19 i niskiego poziomu testosteronu u mężczyzn [21]

Czynnik predysponujący do gorszego przebiegu choroby wirusowej COVID-19	Stężenie testosteronu we krwi
Podeszły wiek	niskie
Choroby sercowo-naczyniowe	niskie
Choroby płuc	niskie
Choroby nerek	niskie
Cukrzyca typu 2	niskie
Otyłość	niskie
Hipogonadyzm pierwotny	niskie
Upośledzenie śródbłonka	niskie
Obniżona aktywność plazminogenu	niskie
Podwyższona aktywność inhibitora 1 aktywatora plazminogenu	niskie
Ryzyko zatorowości	niskie
Dysfunkcja układu immunologicznego	niskie
Obniżony poziom interleukiny IL-10	niskie

Aż 90% mężczyzn z niskim stężeniem testosteronu mieści się w kryteriach zespołu metabolicznego.

Istnieją już doniesienia z różnych krajów o niskim stężeniu testosteronu u mężczyzn w różnym wieku, przyjmowanych do szpitala z objawami infekcji wirusowej COVID-19 [21]. Utrata prawidłowego stężenia testosteronu może oznaczać, że zaburzone są funkcje mitochondriów, rozwinęła się insulinooporność i zwiększyło ryzyko cukrzycy typu 2, co istotne – niezależnie od czynnika otyłości, rozkładu tkanki tłuszczowej i wieku mężczyzn. I odwrotnie, mężczyźni z cukrzycą typu 2 mają niższe stężenie testosteronu, w porównaniu z wagowo odpowiadającymi kontrolami. Ogólnie mężczyźni z obniżonym stężeniem testosteronu mają trzykrotnie podwyższone ryzyko zespołu metabolicznego [22].

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Utrata węchu i smaku nie występuje u 100% chorych na wirusa COVID-19

Po wykonaniu metaanalizy dostępnych danych medycznych okazało się, że wśród wielu pacjentów zdiagnozowanych jako chorych na wirusa COVID-19, zaledwie 41% z nich utraciło węch i 38% utraciło smak [27]. Nie stwierdzono specyficznych dla płci, istotnych różnic w dysfunkcji węchu i smaku u kobiet i mężczyzn.

Astma nie jest czynnikiem ryzyka dla wirusa COVID-19?

Otyłość, nadwaga, nadciśnienie, czy cukrzyca są czynnikami podwyższonego ryzyka zachorowania z powodu wirusa COVID-19. Astmatycy nie pojawiają się częściej wśród chorych z poważnymi problemami oddechowymi. Jest ich nieco ponad 10%, również wśród tych wymagających respiratora. Wskazuje na to metaanaliza 15 opublikowanych do tej pory prac naukowych opisujących chorych z astmą, uzupełniona o obserwacje dotyczące blisko 500 pacjentów amerykańskiego szpitala Uniwersytetu Kolorado. Inna jest sytuacja w przypadku sezonowej grypy, gdzie chorzy na astmę stanowią nawet 20% hospitalizowanych pacjentów. Lekarze podejrzewają, że leki na astmę mogą utrudniać koronawirusowi dostęp do komórek układu oddechowego, Niewykluczone, że z powodu astmy zmniejsza się ilość receptorów ACE2, które umożliwiają wnikanie wirusa do komórek.

Techniki wykrywania koronawirusa: w pierwszej fazie było kiepsko, teraz będzie lepiej?

Konieczne jest tutaj jedno zastrzeżenie: ten rozdział opisuje rozmaite techniki diagnostyczne służące do wykrywania wirusa COVID-19, jednak nie tłumaczy samych (skomplikowanych) technik. Nie musimy znać szczegółów, wypowiedzą się o nich i ocenią je naukowcy. Mimo wszystko można dać nauce pewien kredyt zaufania. Przykładowo, kilka lat temu po raz pierwszy zmierzone zostało (przewidziane przez Einsteina) przejście fali grawitacyjnej przez naszą planetę. Wydano przeszło 30 mln dolarów, aby zbudować odpowiednią aparaturę i stwierdzić niewyobrażalnie minimalną zmianę parametru długości ziemskich obiektów, rzędu jednej dziesięciotysięcznej średnicy… protonu. Przyjmujemy „na wiarę", że wynik jest obiektywny, powtarzalny (były dwie, oddalone od siebie aparatury pomiarowe), a naukowcy mają wysokie standardy etyczne.

Współczesne techniki analityczne w medycynie, w wirusologii, zeszły do równie imponujących mikrowymiarów, rzędu nanogramów (10^{-9} grama) lub pikomoli (10^{-12} mola) dla danej substancji, np. antygenu białkowego czy też fragmentu DNA. Każda technika analityczna ma swoje ograniczenia: oprócz limitu wykrywalności LOD (*level of detection*) mamy jeszcze czułość i specyficzność metody. Nie ma metod, któ-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

re miałyby 100% czułości i zarazem 100% specyficzności. Trzeba zazwyczaj „oddać coś za coś", czyli poprawić czułość względem specyficzności i odwrotnie. Dlatego w trudnych przypadkach stosuje się wręcz kilka różnych technik dla wykrycia tego samego patogenu i dopiero zgodność wyników tych analiz może nam dać 100% pewność wykrycia i scharakteryzowania badanego czynnika.

W praktyce stosujemy system dwuetapowy:

- pierwszy test powinien być szybki, tani, łatwo dostępny, o wysokiej czułości: chodzi o wykrycie wszystkich dodatnich przypadków. Nie wolno na tym etapie przepuścić przypadków pozytywnych, nawet kosztem pewnej liczby wyników fałszywie pozytywnych;
- test (lub testy) drugiego rzędu, zwykle droższe, bardziej skomplikowane, powinny być bardzo specyficzne (nie mylić z czułością!), które wyjaśnią w przypadkach wątpliwych, czy rzeczywiście mamy do czynienia z danym patogenem, z podejrzewaną chorobą.

Rzecz w tym, że **dla koronawirusa COVID-19 nie było szybkiego, łatwego, czułego testu w pierwszej fali epidemii** (zima 2019/wiosna i lato 2020). Nie było też łatwo o testy specyficzne: chińskie testy serologiczne z krwi wykrywały jednego pacjenta na 5-6 zakażonych, z kolei amerykańskie testy genetyczne stosowane na samym początku epidemii w USA okazały się wadliwe. Ten brak (ilości i jakości) testów w początkach pandemii COVID-19 w USA został uznany za główną przyczynę tak szybkiego rozprzestrzeniania się wirusa w pierwszych miesiącach pandemii. Oceniono, że przez pierwsze tygodnie pandemii, do ogłoszenia alertu narodowego, w jednym miesiącu wykrywano mniej niż 10% lokalnych symptomatycznych (*sic!*) infekcji w USA [28].

Nasze krajowe perturbacje z testami od marca do maja 2020 r. mniej wpłynęły na rozprzestrzenianie się w wirusa w Polsce, z uwagi na bardzo wczesną decyzję wprowadzenia całkowitego *lockdownu* w kraju.

Rozróżnienie testów genetycznych i serologicznych również nie jest proste. Zacznijmy od testów serologicznych – człowiek nauczył się wykorzystywać najbardziej czułą i zarazem specyficzną reakcję biologiczną: wiązanie antygenu przez naturalne, wytworzone przez organizm przeciwciała (immunoglobuliny), stanowiące superczuły „negatyw" tej właśnie cząsteczki/antygenu, która zmobilizowała układ odpornościowy do produkcji przeciwciała. Co może stać się antygenem? Dosłownie wszystko to, czego organizm nie zaakceptuje i uzna za ciało obce. Nazwa „antygen" powstała z łacińskiego określenia *generatio anticorpore* (tworzący przeciwciało) i nie chodzi tu o zwalczanie genetyki.

Testy serologiczne na wirusa COVID-19 można podzielić też na dwa rodzaje:

- wykrywanie specyficznych przeciwciał anty-COVID-19 we krwi pacjenta;
- wykrywanie antygenów białek powierzchniowych wirusa z wymazu z nosa i gardła.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Wykrywanie z krwi: w tym przypadku konieczne jest pobranie krwi pacjenta, który choruje (ma objawy) przynajmniej 8 dni. Powiedzmy od razu, że taki test nie bardzo się nadaje dla celów epidemiologiczno-sanitarnych (pacjent już wiele dni mógł zakażać innych). Ponadto konieczność pobrania krwi odstraszy wielu potencjalnych chętnych do samozbadania się. Ale taki test serologiczny, wykonywany metodą immunosorpcji ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), przy wysokiej specyficzności pozwoli stwierdzić, czy nie jest to przypadkiem grypa, czy też inna choroba płuc. W uproszczeniu komercyjne testy muszą mieć (na płytce) sprawdzone, specyficzne antygeny wirusa COVID-19, do którego „przyklei się" specyficzne przeciwciało (anty-COVID-19) z krwi pacjenta, a po odpłukaniu taki kompleks trzeba wybarwić. Ogólnie celem testów serologicznych z krwi jest identyfikacja osób z aktywną odpowiedzią immunologiczną na wirusa. W teście serologicznym COVID-19 z krwi należy spodziewać się odczytów fałszywie ujemnych we wczesnych stadiach choroby. Taki test przypuszczalnie nie wykryje bezobjawowego nosiciela COVID-19.

Wykrywanie z wymazu z nosa/gardła: test zdecydowanie łatwiejszy do wykonania w warunkach domowych. Co więcej, taki test może wykrywać nosicieli wirusa bez objawów zakażenia (tych osób jest wielokrotnie więcej, głównie dzieci i młodzież). Można powiedzieć, że jest to „odwrócony" test serologiczny ELISA: na płytce umocowane są w pełni funkcjonalne i specyficzne komercyjne przeciwciała przeciw wirusowi COVID-19, które wychwycą cząstki wirusa z wymazu. Z tego typu testami epidemiolodzy wiążą wielkie nadzieje. Ustalono w matematycznym modelu symulacji infekcji, że samoizolacja chorego symptomatycznego lub/i po uzyskaniu dodatniego wyniku z domowego testu, który każdy może sam wykonać, obniża o 47% szybkość rozprzestrzeniania się wirusa COVID-19 w populacji [29].

Za pomocą szybkiego, łatwego, taniego (domowego) testu z wymazu, przy pełnej świadomości społeczeństwa, można będzie utrzymywać infekcję COVID-19 na poziomie bliskim zeru.

We wrześniu 2020 r. firma Abbott uzyskała aprobatę amerykańskiej agencji FDA dla szybkiego testu nowej generacji BinaxNow, administracja USA zgłosiła zakup 150 mln zestawów, po cenie detalicznej 5 $ sztuka. Dwupaskowy test (podobny do ciążowego) ma w 15 min wykrywać białka powierzchniowe cząstek wirusa w wymazie z nosa/gardła. Test ma 97,1% czułości i 98,5% swoistości. Jest łatwy w obsłudze, można go powtarzać wielokrotnie. Oznacza to, że osoby „niewykryte" przez test (3% błędnie zaliczonych do zdrowych), w wielokrotnym teście przesiewowym mają szansę uzyskać prawdziwy wynik w kolejnych powtórzeniach testu.

Ogólnie proponowana jest zmiana strategii: nie chodzi o wyszukanie wszystkich osób nawet z pojedynczą kopią wirusa. Najważniejsze z punktu widzenia kontroli sanitarno-epidemiologicznej są łatwość i szybkość przeprowadzania testów, które będą mogły być wykonywane wielokrotnie. Dzięki takiej strategii uda się wychwycić „roznosicieli" wirusa.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Testy genetyczne RT-PCR (*real time – polymerase chain reaction*) lub **qPCR** (*quantitative PCR*) z wymazu nosa/gardła są i nadal będą złotym standardem w wykrywaniu wirusa COVID-19, pod warunkiem wysokiej jakości samego testu. Plusem testu genetycznego jest to, że może wykryć zarówno symptomatycznego (z objawami), jak i niesymptomatycznego nosiciela wirusa. Co więcej, test genetyczny (w przeciwieństwie do testów serologicznych z krwi) nadaje się do stosowania we wczesnej fazie choroby.

Warto tu zrobić istotne zastrzeżenie wobec pojawiających się w mediach wątpliwości co do samej metody. Sama technika PCR nie jest testem.

Nagroda Nobla (1993 r.) dla Kary'ego Mullisa została przyznana za jego odkrycie (w 1983 r.) metody powielania materiału genetycznego DNA, tzn. dużej ilości materiału potrzebnej do wykonania analizy. Na początku było to kopiowanie samego DNA na wiele kopii DNA. Jest to coś w rodzaju kserokopiarki powielającej w setkach tysięcy (i więcej) tę samą zapisaną kartkę. Trudno jednak domagać się od kserokopiarki, by jeszcze czytała i rozumiała tekst, który powiela. Należy produkt scharakteryzować i to jest głównym celem testów genetycznych.

Metoda PCR wykorzystuje zjawisko denaturacji DNA (tzn. rozdzielenie dwóch nici w wysokiej temperaturze) oraz tzw. hybrydyzacji komplementarnych odcinków DNA w niższej temperaturze. Przyłączane są tzw. startery/primery do sekwencji DNA komplementarnych do sekwencji DNA oskrzydlających badany gen. Od jakości primerów zależy, czy precyzyjnie dotrzemy do miejsca, gdzie znajduje się badany przez nas gen, zazwyczaj specyficzny dla danego organizmu lub wirusa. Primery dodawane są w tak dużym nadmiarze, aby nie doszło do hybrydyzacji dwóch komplementarnych nici matrycy DNA. Kolejne podwyższenie temperatury, oczywiście po dodaniu właściwego enzymu powielającego DNA, czyli polimerazy DNA, rozpoczyna proces elongacji interesującego nas odcinka DNA, kontynuowane są kolejne cykle reakcji.

Z kolei odczytywanie i powielanie RNA – trudniejszego do uzyskania i stabilizacji – wymaga innych enzymów i przede wszystkim stosowania inhibitorów wszechobecnych enzymów tnących RNA.

Nauka poszła znacznie dalej, istnieją już liczne modyfikacje technik PCR: tzw. RT-PCR (*reverse transcription PCR*) przeznaczona jest do powielania genu zapisanego w RNA (jak w przypadku genomu wirusa COVID-19) na wiele komplementarnych kopii DNA. Jest to reakcja odwrotna do zachodzącego w komórkach kopiowania genu (transkrypcji genu) zapisanego jako DNA i przekopiowania genu w postaci licznych kopii RNA. Trochę mylący jest skrót „RT-PCR", gdyż może jednocześnie oznaczać reakcję PCR w czasie rzeczywistym (*real time PCR*).

Ta modyfikacja techniki PCR pozwala na analizowanie produktu reakcji w czasie rzeczywistym. Do środowiska reakcji wprowadzane są „świecące" (znakowane fluorescencyjnie) nukleotydy, co umożliwia tym samym bezpośrednie odczytywanie powstającego produktu. Kolejną modyfikacją jest PCR emulsyjny ddPCR (*droplet digital PCR*), również wykorzystywaną w celu wykrywania wirusa COVID-19 [30].

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Fascynujące rozwiązania nowych technik diagnostycznych PCR wymagają dużej wiedzy specjalistycznej, tutaj ograniczymy się do informacji o ich istnieniu. Aktualne informacje na temat testów komercyjnych zatwierdzonych przez FDA są dostępne pod adresem: https://csb.mgh.harvard.edu/covid. W maju 2020 r. istniało już około 60 molekularnych testów, które uzyskały atest EUA (*emergency use autorization*) wydany przez FDA oraz około 300 testów immunologicznych (które nie wymagają atestu ze strony FDA).

Skoro mowa o diagnostyce genetycznej/molekularnej, warto przypomnieć budowę wirusa COVID-19, który zawiera jednoniciowy RNA (+ ssRNA) zamknięty w białku nukleokapsydu (N), podczas gdy otoczka E (*envelope)*, błona M (*membrane*) i kolec S (*spike*) tworzą zewnętrzną powłokę. Genom RNA wirusa ma około 30 000 nukleotydów, zawiera strukturalną jednostkę genową, która koduje białka S, E, M i N oraz dwie duże, otwarte ramki odczytu (ORF1a i ORF1b), które szyfrują szesnaście niestrukturalnych białek (NSP), w tym zależną od RNA polimerazę RNA (RdRp).

Wyjątkowość wirusa COVID-19 polega na tym, że jego genom jest dwukrotnie większy od genomów większości wirusów RNA, koduje 22-29 białek i charakteryzuje się 10-20-krotnie większym powinowactwem do receptorów ACE2 człowieka w porównaniu do swojego poprzednika SARS-1. Istnieją różne primery, o różnej specyficzności. Przykładowo region ORF1ab wykazuje duże różnice pomiędzy koronawirusem człowieka i nietoperzy. Istnieją komercyjnie dostępne różne modyfikacje testów molekularnych o różnej czułości i limicie wykrywalności materiału RNA wirusowego LOD (*level of detection*). Wiadomo np., że systematyczne, cotygodniowe testy genetyczne, wykonywane u personelu medycznego, o 23% redukują infekowanie pacjentów wirusem COVID-19 przez personel [31].

Porównano jakość siedmiu dostępnych komercyjnie, zautomatyzowanych testów molekularnych służących do wykrywania wirusa COVID-19 (tabela 4) [1]. Na siedem komercyjnych testów genetycznych wykorzystujących technikę PCR (*polymerase chain reaction*), wszystkie siedem w 100% wykrywały unikalne fragmenty genu koronawirusa COVID-19 [1]. Test genetyczny oparty na różnych modyfikacjach techniki PCR i z zastosowaniem różnych starterów (primerów) nadal jest złotym standardem w analityce klinicznej – wykrywaniu wirusa COVID-19.

Jest oczywiste, że skuteczne wykrywanie nosicieli wirusa COVID-19 (tych z widocznymi objawami choroby i asymptomatycznych) zależy od liczby wykonywanych testów diagnostycznych, ich jakości/specyficzności, a co za tym idzie, od łatwości i szybkości wykonywania testu. Na początku pandemii w wielu krajach (w tym w Polsce) sprawy potoczyły się niezbyt fortunnie: jako pozytywny przykład cytuje się Koreę Południową (51 mln populacji), gdzie w ciągu pierwszych 7 tyg. pandemii przetestowano 200 tys. obywateli. W takim samym okresie pierwszych 7 tyg. pandemii w USA (328 mln) wykonano 5 tys. testów. W Niemczech liczba testów dochodziła do 120 tys. dziennie.

Wadliwy primer (N3) dający fałszywe pozytywne odczyty został usunięty w USA w marcu 2020 r.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Tabela 4. Dostępne komercyjnie testy genetyczne wykrywające wirusa COVID-19 [1]

Test	Gen wirusa COVID-19
Abbott Molecular/ RealTime SARS -CoV-2 assay	RdRd/N
NeuMoDx™ SARS-CoV-2 Assay	N, Nsp2
Roche/ Cobas®SARS-CoV-2 Test	ORF1ab, E
BD SARS-CoV-2 Reagents for BD MAX™ System	N1, N2
Hologic/ Aptima® SARS-CoV-2 Assay	Orf1ab, E, N2
Xpert Xpress SARS-CoV-2	N

Kryteria dla właściwego zakupu molekularnych testów diagnostycznych NAATs (*nucleic acid amplification tests*) są dwojakie: a) wybiera się tylko te testy, które zostały zatwierdzone przez główne organy opieki zdrowotnej na całym świecie; (b) co najważniejsze, te molekularne testy, znajdujące się na krótkiej liście zestawów diagnostycznych, zostały niezależnie przetestowane przez WHO lub odpowiednie wyspecjalizowane instytucje, z poznaną kliniczną czułością i swoistością. Ale jest jeszcze inny problem: test genetyczny wykryje obecność nawet minimalnych śladowych ilości wirusa, kiedy praktycznie dana osoba nie stanowi zagrożenia dla otoczenia. Zdecydowanie liczy się ilość cząstek wirusa: według naukowców z londyńskiej Szkoły Higieny i Medycyny Tropikalnej zaledwie 10% zakażonych, „superroznosicieli" z wysokim mianem wirusa, odpowiada za 80% wszystkich kolejnych zakażeń.

Receptor ACE2 dla wirusa COVID-19

Nie ulega wątpliwości, że koronawius COVID-19 zaadaptował się do szczególnego typu receptorów, mianowicie będących częścią układu reniny-angiotensyny – aldosteronu RAAS (*renin-angiotensin-aldosterone system*), rozpoznających oktapeptyd angiotensynę 2. Receptor ACE2 (poznany u człowieka w 2000 r.) wykrywa się głównie na komórkach płuc – pneumocytach typu II, makrofagach płucnych, ale też w wielu narządach i tkankach: komórkach śródbłonka żył i tętnic, tkance tłuszczowej, błonach śluzowych, wątrobie, nerkach, wielu narządach wydzielania wewnętrznego. Nadregulację receptorów ACE2 stwierdzono w komórkach tłuszczowych diabetyków i osób otyłych [30]. W modelach zwierzęcych niedobory ACE2 skutkują cięższym przebiegiem zespołu ostrej niewydolności oddechowej ARDS (*acute respiratory distress syndrome*), czego skutkiem jest cięższe uszkodzenie płuc, zwiększona przepuszczalność naczyń, obrzęk, nacieki zapalne i utrata funkcjonowania płuc. Sądzi się, że obniżenie (regulacja w dół) ACE2 w wyniku infekcji COVID-19 hamuje sygnalizację tego receptora i tym samym promuje uwalnianie prozapalnej interleuki-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

ny-6 i prowadzi do rozwoju stanu zapalnego, dysfunkcji komórek śródbłonka [30]. Istnieją dowody na to, że sam oktapeptyd ACE2 ma funkcje ochronne - przeciwzapalne, chroni komórki śródbłonka, natomiast brak równowagi ACE2/ACE prowadzi do dysfunkcji komórek śródbłonka, przyspiesza choroby naczyniowe.

Mówiąc inaczej, uszkodzenie śródbłonka naczyń, jakie obserwuje się w zakażeniu wirusem COVID-19, powoduje stan prozakrzepowy i tym samym prowadzi do układowej choroby zakrzepowej [30].

Powinowactwo (wiązanie) wirusa COVID-19 do receptorów ACE2 człowieka jest 10-20-krotnie wyższe w porównaniu do koronawirusa SARS-1 z 2003 r.

Piśmiennictwo:

[1] Mostafa HH, Hardick J, Morehead E, et al. (2020). Comparison of the analytical sensitivity of seven commonly used commercial SARS-CoV-2 automated molecular assays. J Clin Virol. 130. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104578.
[2] Petersen E, Koopmans M, Go U, et al. (2020). Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. Lancet Inf Dis. S1473-3099(20)30484-9; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9.
[3] Naito Y, Takagi T, Yamamoto T, Watanabe S. (2020). Association between selective IgA deficiency and COVID-19. J Clin Biochem Nutr. 67. doi:10.3164/jcbn.20-102.
[4] Gutbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. (2020). Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. NEJM doi: 10.1056/NEJMoa2026116.
[5] Akram MZ. (2020). Inanimate surfaces as potential source of 2019-coV spread and their disinfection with biocidal agents. Virus Dis. doi: 10.1007/s13337-020-00603-0.
[6] Kroemer, M., Spehner, L., Vettoretti, L., et al. (2020). COVID-19 patients display distinct SARS-CoV-2 specific T-cell responses according to disease severity. Journal of Infection. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.036.
[7] Bektas A, Schurman SH, Francheschi C, Ferrucci L. (2020). A public health perspective of aging: do hyper-inftammatory syndromes such as COVID-19, SARS, ARDS, cytokine storm syndrome and post-ICU syndrome accelerate short- and long-term inflammaging? Immunity Aging 17: 23. doi: 10.1186/s12979-020-00196-8.
[8] Mahase E. (2020). Covid-19: Where are we on immunity and vaccines? Brit. Med. J. 370. doi: 10.1136/bmj.m3096.
[9] Chen W-H, Tao X, Agrawal A, et al. (2020). Yeast-expressed SARS-CoV recombinant receptor-binding domain (RBD219-N1) formulated with aluminum hydroxide induces protective immunity and reduces immune enhancement. bioRxiv preprint doi: 10.1101/2020.05.15.098079.
[10] Burghess S, Ponsford MJ, Gill D. (2020). Are we underestimating seroprevalence of SARS-CoV-2?. Brit Med J. 370 doi: 10.1136/bmj.m3364.
[11] Sewell HF, Agius RM, Steward M, Kendrick D. (2020). Cellular immune responses to Covid-19. BMJ 370. doi: 101136/bmj.m3018.
[12] Wu D, Wu X, Huang J, et al. (2020). Lymphocyte subset alterations with disease severity, imaging manifestation, and delayed hospitalization in COVID-19 patients. Res Squ. doi: 10.21203/RS.3.rs-52336/v1.
[13] Arafkas M, Khosrawipour T, Kocbach P, et al. (2020). Current meta-analysis does not support the possibility of COVID-19 reinfections. J Med Virol. doi: 10.1002/jmv.26496.
[14] Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. (2020). The ABO blood group locus and a chromosome 3 gene cluster associate with SARSCoV-2 respiratory failure in an Italian-Spanish genome-wide association analysis. MedRxiv doi: 10.1101/2020.05.31.20114991 (2020).
[15] Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, et al. (2020). COVID-19 in children: analysis of the first panemic peak in England. Brit Med J. doi: 10.1136/archdischild-2020-320042.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

[16] DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. (2020). Severe coronavirus disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC, metropolitan region. J Pediatr. doi: 10.1016/j.peds.2020.05.007.
[17] Ritter A, Kreis NN, Louwen F, Youan J. (2020). Obesity and COVID-19: Molecular mechanisms linking both pandemics. Int J Mol Sci. 21. doi: 10.3390/ijms21165793.
[18] Gansesan SK, Venkatratnam P, Mahendra J, Devarajan N. (2020). Increased mortality of COVID-19 infected diabetes patients: role of furin proteases. Int J Obes. doi: 10.1038/s4366-020-00670-9.
[19] De Francesco EM, Vella V, Belfiore A. (2020). COVID-19 and diabetes: the importance of controlling RAGE. Front Endocrinol. doi: 10.3389/fendo.2020.00526.
[20] White A. (2020). Covid-19 and men. Trends in Urology & Men's Health. doi: 10.1016/S0140-6736 (20)31303-9.
[21] Chanana N, Palmo T, Sharma K, et al. (2020). Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. Am J Physiol Endocrinol Metab. 319 E562-E567. doi: 10.1152/ajpendo.00295.2020.
[22] Krzystyniak KL, Kalota H. (2020). Ograniczona płodność męska. Wydanie III. Wydawnictwo Medyk, Warszawa.
[23] Gal-Oz ST, Maier B, Yoshida H, et al. (2019). ImmGen report: sexual dimorphism in the immune system transcriptome. Nature Commun.10. 4295. doi 10.1038/10.1038/s41467-019-12348-6.
[24] Salvati L, Biagioni B, Vivarelli E, Parronchi P. (2020). A gendered magnifying glass on COVID-19. Clin Mol Alelrgy 18: 14. doi.10.1186/s12948-020-00129-2.
[25] Jabeen S, Landazuri J, Nagvenker S, et al. (2020). TLR4 sex dimorphism correlates with sex dimorphic phagocytosis in primery macrophages. Ital J Gender-Specific Med. 6 (3).
[26] Koeken VA, Bree LC, Mourits VP, et al. (2020). BCG vaccination in humans inhibits systemic inflammation in a sex-dependent manner. J Clin Invest. doi: 10.1172/JCI133935.
[27] Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, et al. (2020). Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 95.
[28] Perkins TA, Cavany SM, Moore SM, et al. (2020). Estimating unobserved SARS-CoV-2 infections in the United States. PNAS. doi: 10.1073/pnas.2005476117.
[29] Grassly NC, Pons-Salort M, Parker EP, et al. (2020). Comparison of moleculat resting strategies for COVID-19 control: a mathematical modeling study. Lancet Inf Dis. doi: 10.1016/51473-3099(20)300630-7.
[30] Kilic T, Weissleder R, Lee H. (2020). Molecular and immunological diagnostic tests of COVID-19 – current status and challenges. iScience 23(8):101406. doi: 10.1016/j.isci.2020.101406.
[31] Stein RA, Young LM. (2020). From ACE2 to COVID19: A multiorgan endothelial disease. Int J Infect Dis. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.083.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Rozdział III

MERS

- **Należy do rodzaju tzw. beta-koronawirusów: materiał genetyczny RNA-dodatni (+).**
- **Wirusy mają otoczkę glikoproteinową oraz „koronę" kolców służących do dokowania w miejscu receptora (DPP4) na powierzchni komórki gospodarza.**
- **Mają kształt okrągły lub owalny; średnica wynosi 60 do 140 nm.**
- **Budową MERS zbliżony jest do innych koronawirusów atakujących człowieka: wykazuje 51,8% identyczności z sekwencją nukleotydów COVID-19.**
- **Wywołuje gorączkę, kaszel, kichanie, trudności w oddychaniu, bóle mięśni, niekiedy biegunkę.**
- **W poważniejszych przypadkach w przebiegu zakażenia dochodzi do zapalenia płuc oraz niewydolności nerek i w około 30%–40% do śmierci.**
- **Wirusy MERS i COVID-19 używają różnych dróg wejścia (receptorów) do komórek gospodarza, wirus MERS jest znacznie mniej zakaźny od wirusa COVID-19.**
- **Obecnie śmiertelność z powodu wirusa MERS ocenia się na poniżej 25% zachorowań.**

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Środkowoazjatycki koronawirus MERS

Na początku wybuchu MERS zasugerowano, że naturalnym rezerwuarem wirusa są wielbłądy – dromadery, ale dalsze wirusologiczne i genetyczne badania wskazują, że żywicielami i rezerwuarem biologicznym zarówno dla SARS, jak i MERS, są nietoperze. Wielbłądy – dromadery są gospodarzem pośrednim przed rozpowszechnieniem wirusa MERS wśród ludzi.

Niedawne badania sugerują, że koronawirusy nietoperzy są źródłem większości alfa-CoV i beta-CoV, natomiast ptasie CoV są uważane za źródło genów większości gamma- i delta-CoV.

MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) należy do tej samej grupy co wirus SARS z 2003 r. Pierwsze dwa przypadki zakażeń MERS-CoV zgłoszone zostały przez WHO we wrześniu 2012 r. i dotyczyły obywatela Kataru i obywatela Arabii Saudyjskiej. Większość zachorowań na wirusa MERS wykryto na terenie Bliskiego Wschodu lub są one bezpośrednio powiązane z osobami, u których do zakażenia doszło na terenie Bliskiego Wschodu.

W okresie od 2012 r. do 30 czerwca 2019 r. WHO zgłosiło 2449 potwierdzonych przypadków zakażenia wirusem zespołu oddechowego MERS na Bliskim Wschodzie, z czego 84,0% infekcji zdarzyło się w Królestwie Arabii Saudyjskiej.

Według danych WHO z 2018 r. na świecie zgłoszono 219 potwierdzonych laboratoryjnie przypadków MERS: 204 z Arabii Saudyjskiej, 13 z Omanu, 1 z Republiki Korei i 1 z Wielkiej Brytanii. Zmarło 24,2% chorych. Wśród tych przypadków 79,0% stanowili mężczyźni, ich średni wiek to 52 lata (IQR 39-65; zakres 16-94 lat). Średni wiek jest podobny do średniego wieku wszystkich zgłoszonych przypadków do WHO od 2012 r. (52 lata, IQR 37–65). Spośród zgłoszonych w 2018 r. przypadków 22,4% pacjentów zgłaszano jako przypadki bezobjawowe lub z łagodną chorobą.

Dla przykładu: w marcu 2019 r. w lokalnej epidemii w mieście Wadi Aldwasir w Arabii Saudyjskiej zakażeniu uległo 61 osób, było 8 zgonów. Mediana wieku przypadków wynosiła 46 lat (zakres 16–85 lat), a 75,4% to mężczyźni. Transmisja horyzontalna człowiek–człowiek nastąpiła między pacjentem a pracownikami służby zdrowia, pacjentami z oddziału dla pacjentów z nagłych wypadków oraz oddziału intensywnej terapii jednego szpitala, jak też od pacjentów w kontaktach domowych. Wśród 61 zarażonych było 14 pracowników służby zdrowia, z których jeden zmarł. Przenoszenie się wirusa z człowieka na człowieka wystąpiło w dwóch z sześciu zakładów opieki zdrowotnej.

Początkowe objawy zachorowania to: złe samopoczucie, gorączka, kaszel, kichanie, trudności w oddychaniu, bóle mięśni, niekiedy biegunka. W poważniejszych

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

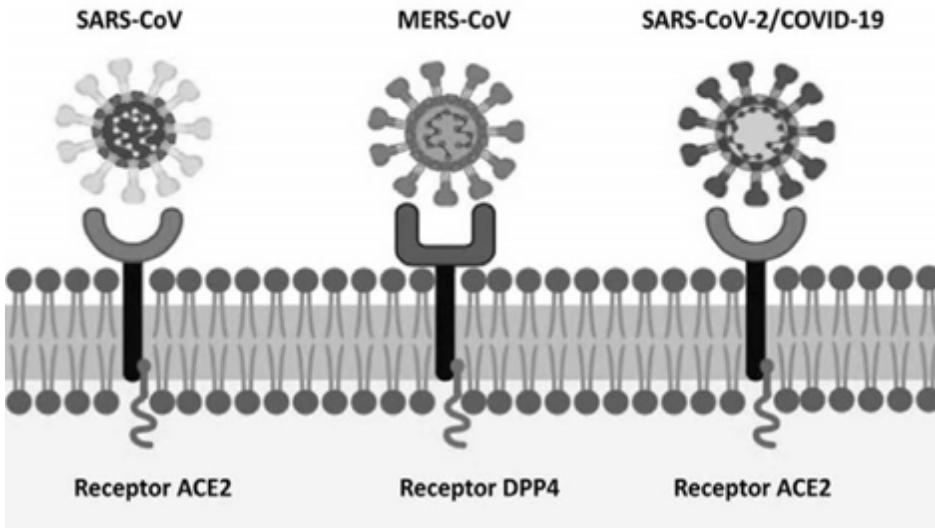
przypadkach, w przebiegu zakażenia dochodzi do zapalenia płuc oraz niewydolności nerek i w około 30%–40% do śmierci.

Nie ma szczepionki zabezpieczającej przed chorobą. Diagnoza MERS opiera się na kompleksowej historii kontaktów i podróży oraz precyzyjnych testach laboratoryjnych. Obecne narzędzia diagnostyczne obejmują metody molekularne, serologię i hodowlę wirusów w liniach komórkowych. Najpopularniejszą metodą diagnostyczną jest wykrywanie molekularne, takie jak RT-PCR (odwrotna transkrypcja) lub RT-PCR (w czasie rzeczywistym), z zastosowaniem RNA wirusa ekstrahowanego z próbek dróg oddechowych, takich jak wymaz z jamy nosowo-gardłowej, plwociny, głębokiej tchawicy. Może też to być próbka z płukania aspiracyjnego lub oskrzelowo-pęcherzykowego płuc.

Szczególnie w próbkach dolnych dróg oddechowych zwykle występują znacząco wyższe miana wirusa i frakcje genomu niż w próbkach uzyskanych z górnych dróg oddechowych [1].

Czułość wykrywania przeciwciał anty-MERS jest zwykle niższa niż metody molekularne, jednak są najczęściej stosowane w ustalaniu diagnozy. W przypadku wykrywania przeciwciał odstęp czasu powinien wynosić 14–21 dni pomiędzy ich oznaczaniem w surowicy krwi pobranej z ostrego przebiegu choroby, a próbkami pobranymi z okresu rekonwalescencji. W celu udokumentowania serokonwersji (*seroconversion*) u pacjenta, tj. pośredniego dowodu obecności wirusa, wymagany jest co najmniej czterokrotny wzrost mian przeciwciał anty-MERS [1].

MERS jest typowym wirusem odzwierzęcym, który pojawiał się wielokrotnie po-



Rysunek 13. Przypuszczalny mechanizm wnikania koronawirusów SARS, MERS i COVID-19 poprzez receptor inicjujący fuzję wirusa z błoną komórkową (skróty: ACE2: enzym konwertazy angiotensyny 2, DPP4: enzym peptydazy dipeptydylowej 4) [2]

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

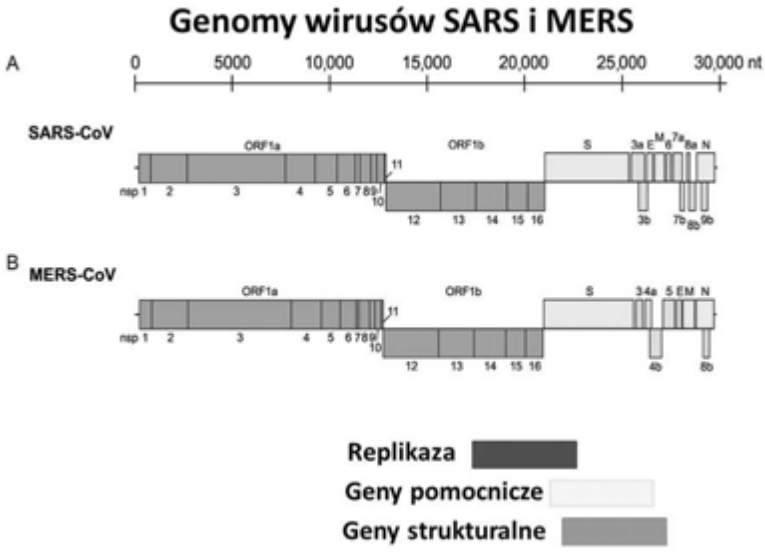
przez bezpośredni lub pośredni kontakt ludzi z zainfekowanymi wielbłądami na Półwyspie Arabskim. Udokumentowano ograniczone przenoszenie się z człowiekiem głównie w placówkach opieki zdrowotnej. Wirus nadal występuje, przede wszystkim w Arabii Saudyjskiej, a ryzyko jego rozprzestrzenienia się nadal istnieje z powodu częstych podróży do i z Bliskiego Wschodu.

W porównaniu do koronawirusów SARS i COVID-19, wirusy MERS używają różnych dróg wejścia (receptorów) do komórek gospodarza (rys. 13). Być może z tego względu wirus MERS jest znacznie mniej zakaźny od wirusa COVID-19 [2].

| **Genom koronawirusa** składa się z olbrzymiego liniowego, jednoniciowego, jednoczęściowego RNA. Dwie trzecie genomu koronawirusa zawiera otwarte ramki odczytu (ORF) 1a i 1b, które razem stanowią gen replikazy wirusowej. Translacja jest inicjowana na początku kodonu ORF1a i może być kontynuowana do ORF1b poprzez rybosomalne przesunięcie ramki, co ostatecznie daje początek dwóm nakładającym się poliproteinom replikazy (rys. 14) [3].

Cykl życiowy koronawirusa rozpoczyna się od przyłączenia wirusowego białka kolca do receptorów komórkowych gospodarza. Wirus MERS wykorzystuje w tym celu peptydazę dipeptydylową 4 (DPP4), co następnie prowadzi do fuzji między otoczką wirusową i błoną plazmatyczną lub błoną endosomową komórki gospodarza.

Receptor tDPP4 jest uważany za kluczowy czynnik w sygnalizacji i aktywacji nabytej i wro-



Rysunek 14. Podobieństwo genomów wirusa SARS (epidemia 2003) i MERS (epidemia 2012/2013) [3]

dzonej odpowiedzi immunologicznej u pacjentów zakażonych wirusem MERS. Po fuzji genom wirusa jest dostarczany do cytoplazmy gospodarza [3].

Na temat wirusa MERS istnieją już prace przeglądowe [4]. Uwzględniono ogółem 59 badań, większość badań pochodziła z Arabii Saudyjskiej, gdzie notowano wyższą śmiertelność (22–69,2%) niż w Korei Południowej (20,4%). Ciekawe są różnice w infekcyjności MERS

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

w różnych regionach świata: podczas gdy wartość R0 w Arabii Saudyjskiej wynosiła < 1 we wszystkich badaniach z wyjątkiem jednego, na południu w Korei wartość R0 wynosiła 2,5–8,09 na wczesnym etapie, a następnie spadła do < 1 na późniejszym etapie. Okres inkubacji wirusa MERS w Arabii Saudyjskiej wynosił 4,5–5,2 dni i 6–7,8 dni w Korei Południowej. Czas trwania od początku/potwierdzenia zakażenia wynosił 4–10 dni do 2,9–5,3 dni na hospitalizację; śmierć następowała po 11–17 dniach. W przypadku ozdrowień potrzebne było 14–20 dni na wypis ze szpitala.

Starszy wiek i współistniejąca choroba były najczęstszymi czynnikami związanymi z zakażeniem MERS, nasileniem i śmiertelnością. Zatem współczynnik zakażenia R0 i ciężkość choroby MERS różniły się w zależności od regionu i cech pacjenta [4].

Jak dotąd nie ma skutecznego zatwierdzonego leczenia ani szczepionki przeciwko wirusowi MERS [5]. Kandydatem do wyprodukowania szczepionki jest białko błonowe (matrycowe) i inne białka strukturalne. Celowanie w te białka wirusowe może ułatwić opracowanie i skuteczność szczepionki, m.in. poprzez ograniczenie ich zdolności do hamowania produkcji interferonu IFN.

Wykazano, że szczepionka na bazie MERS-CoV-RBD (MERS-CoV *binding domaine*), w szczególności fragmentu specyficznych reszt 377-606, indukowała wysokie miana przeciwciał wykazujących działanie neutralizujące u immunizowanych zwierząt zakażonych wirusem MERS. Jednak wymaga to potwierdzenia, aby uznać ich skuteczność jako potencjalnej szczepionki.

Szczepionka na bazie białka, które zawiera region RBD, powinna mieć duży potencjał do wywołania wysoce neutralizującej odpowiedzi przeciwciał na kilka epitopów białkowych. Wirus MERS atakuje błonę śluzową układu oddechowego, dlatego też szczepionka podawana donosowo/wziewnie mogłaby poprawić indukcję silnej odporności w układzie oddechowym i być jedną z najlepszych strategii blokowania infekcji MERS [5]. |

Piśmiennictwo:

[1] Yin Y, Wunderink R G. (2017). MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respirology, 23(2), 130–137. doi:10.1111/resp.13196.

[2] Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. (2020). Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). Asian Pac J Allergy Immunol. 38:10-18 DOI 10.12932/AP-200220-0773.

[3] Kindler E, Thiel V, Weber F. (2016). Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the antiviral interferon response. Adv Virus Res. 219-243. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.006. [3] Yin Y, Wunderink RG. (2017). MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respirology, 23(2), 130–137. doi:10.1111/resp.13196 .

[4] Park JE, Jung S, Kim A, Park JE. (2018). MERS transmission and risk factors: a systematic review. BMC Public Health, 18(1). doi:10.1186/s12889-018-5484-8.

[5] Mubarak A, Alturaiki W, Hemida MG. (2019). Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Infection, Immunological Response, and Vaccine Development. J Immunol Res. 2019: 1–11. doi:10.1155/2019/6491738.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Rozdział IV

SARS

- **Należy do rodzaju tzw. beta-koronawirusów: materiał genetyczny RNA-dodatni (+).**
- **Wirusy mają otoczkę glikoproteinową oraz „koronę" kolców służących do dokowania w miejscu receptora (ACE2) na powierzchni komórki gospodarza.**
- **Mają kształt okrągły lub owalny; średnica wynosi 60 do 140 nm.**
- **Budową SARS zbliżony jest do innych koronawirusów atakujących człowieka: wykazuje 79% identyczności z sekwencją nukleotydów COVID-19.**
- **Wywołuje gorączkę, złe samopoczucie, kaszel, kichanie, trudności w oddychaniu, bóle mięśni, niekiedy biegunkę.**
- **W poważniejszych przypadkach w przebiegu zakażenia dochodzi do zapalenia płuc i w około 10% do śmierci.**

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

SARS – pierwszy wirus o światowym zasięgu epidemii

Większość tekstu w tym rozdziale pochodzi z opublikowanej przez autora w wydawnictwie Medyk książki „SARS i inne nowe epidemie" (2003 r.) [1].

To właśnie wiosną 2003 r. pojawiły się pierwsze doniesienia o światowej ekspansji nowego wirusa z rodziny koronawirusów. SARS (*severe acute respiratory syndrome*) – zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej można określić jako rodzaj nietypowego zapalenia płuc spowodowanego koronawirusem, którego przed rokiem 2003 nie znano.

Informacje o tej nowej chorobie pojawiły się dopiero wtedy, gdy zachorowali pierwsi pacjenci w Hongkongu i Wietnamie.

Pisany „na gorąco" w 2003 r. tekst jest świadectwem dochodzących wówczas ze świata odgłosów paniki, niepewności, obaw o niekontrolowany rozwój epidemii. Epidemia SARS nie dotarła wówczas do naszego kraju.

Światowa Organizacja Zdrowia w 2003 r. nie ogłosiła światowej pandemii wirusa SARS. Wirus okazał się znacznie mniej infekcyjny, w porównaniu do nowego koronawirusa COVID-19.

Jeżeli ktoś u nas w kraju zachorował na SARS w 2003 r., czego absolutnie nie można wykluczyć, nie był diagnozowany na obecność tego wirusa ani w Polsce, ani w większości krajów Europy. Odgłosy paniki w Chinach i innych krajach Azji nie przeniosły się do Europy. Warto jednak przypomnieć początek tamtej epidemii, porównując to z czasami światowej pandemii nowego koronawirusa COVID-19. Nomen-omen tamta epidemia również przebiegała w miesiącach wiosennych (marzec – kwiecień). Poniżej oto oryginalny tekst z 2003 r.

Wirus SARS bardziej zakaźny od Eboli?

W okresie Chińskiego Nowego Roku, tzn. na przełomie stycznia i lutego 2003 r. wielomilionowe miasto Kanton, stolicę Prowincji Guangdong w południowowschodnich Chinach ogarnęła panika. Władze udawały, że nic się nie dzieje.

Lekarze odcięci od pomocy światowych specjalistów epidemiologów próbowali ratować chorych, stosując tradycyjną chińską medycynę, zioła i witaminy. Ludzie wykupili maseczki z gazy, leki na chybił trafił, a nawet... ocet. Odwoływano koncerty, spotkania. W lutym 2003 r., niezależnie od danych z prowincji Guandgdong (800 przypadków), potwierdzone lub prawdopodobne przypadki atypowego zapalenia płuc zgłoszono w wielu krajach, m.in. w Hongkongu (123 przypadki), Wietnamie (40 przypadków), Singapurze (20 przypadków), Kanadzie i USA.

W Europie, po pierwszych sygnałach epidemii SARS, rozpoznano 25 przypadków, przy czym do kwietnia 2003 r. wyleczono 12 chorych. Były to sporadyczne przypadki atypowego zapalenia płuc, rozpoznane jako SARS, m.in. we Francji, Niemczech, Szwajcarii, Słowenii. Jednak światowe dane z połowy kwietnia donosiły już o 3300 osobach zainfekowanych w 20 krajach oraz o 160 ofiarach śmiertelnych tej dziwnej epidemii.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Jedno z osiedli mieszkaniowych w Hongkongu zostało całkowicie odizolowane od reszty miasta, ponieważ (w marcu 2003 r.) stwierdzono 213 przypadków, wobec całkowitej liczby 800 osób tam zamieszkałych. W ciągu dwóch miesięcy (do połowy kwietnia 2003 r.) liczba przypadków w Hongkongu wzrosła z 213 do 1232 przypadków, a 56 osób zmarło. Z końcem kwietnia liczba zarażonych w Hongkongu przekroczyła 1600 osób, a zmarło ponad 100 osób.

Według światowych danych, z końcem kwietnia liczba chorych na SARS przekroczyła 5 tys. osób. W samym tylko Pekinie, do połowy maja 2003 r., kwarantannę odbyło ponad 30 tys. osób. Światowa Organizacja Zdrowia WHO wpisała Pekin, Hongkong i Toronto na listę miejsc, do których z powodu SARS nie powinno się podróżować.

| SARS: uzjadliwiony koronawirus?

Koronawirusy (*Coronaviridae*) to pospolite wirusy z pojedynczo niciowym RNA, występujące zarówno u ludzi (*human coronavirus HCV-2298, HCV-OC43*), jak i u zwierząt: ptaków (*avian infectious bronchitis virus IBV*),bydła (*bovine coronavirusBCV*), kotów (*feline infectious peritonitis virus FIPV*), psów (*canine coronavirus CCV*), świń (*porcine epidemic diarrhea virus PEDV, hemagglutinating encephalitis virus HEV, transmissible gastroenteritis virus TGEV*), myszy (*mouse hepatitis virusMHV3*), szczurów (*rat coronavirus RCV*), indyków (*turkey coronavirus TCV*).

U ludzi koronawirusy najczęściej odpowiedzialne są za zwykłe przeziębienia, niekiedy mogą jednak wywołać poważniejsze choroby dróg oddechowych. W dzieciństwie przechodzimy zakażenie jakimś koronawirusem, nawet o tym nie wiedząc. Namnażanie koronawirusów rozpoczyna się syntezą negatywnej nici RNA, służącej za matrycę dla kolejnych kopii wirusowych, dojrzewanie polega na pączkowaniu z błon *reticulum* endoplazmatycznego i aparatu Golgiego, a nie z błon plazmatycznych komórki.

Ze względu na dużą zmienność wirusów RNA, w organizmie powstają nie tyle wierne kopie, ile ,,roje" lub ,,chmury" antygenowo podobnych wirusów. Koronawirusy tworzą trzy grupy antygenowo różniących się wirusów: IBV (niepodobny do innych koronawirusów), grupę obejmującą **MHV HEV, BCV, HCV-OC43** oraz grupę wirusów **FIPV, TGEV, CCV, HCV-229E.**

Sekwencja nukleotydów koronawirusa SARS, potwierdzona techniką odwrotnej transkryptazy-PCR, jest homologiczna z innymi koronawirusami zaledwie w 50–60%, zatem wirus SARS jest genetycznie dość odległy od reszty koronawirusów (zbadane techniką immunofluorescencji, przeciwciała poliklonalne, charakterystyczne dla grupy I koronawirusów).|

Samolot może być bardzo niebezpiecznym miejscem, jeśli na pokładzie znajdzie się bodaj tylko jedna osoba zarażona SARS. Przekonali się o tym pasażerowie China Airlines, podróżujący z Hongkongu do Pekinu l5 marca 2003 r.

Udało się prześledzić bardzo szczegółowo następstwa tego feralnego lotu. W ciągu 4 godz. podróży wirus ,,przeskoczył" z 72-letniego nosiciela na dziewięcioro turystów z Hongkongu, trzech tajwańskich biznesmenów, jedną mieszkankę Singapuru, dwóch urzędników i dwie stewardessy.

Łącznie jeden chory zaraził 17 pasażerów. Po dotarciu do szpitala pasażer-nosiciel zdążył jeszcze przed śmiercią (20 marca) zarazić pracowników trzech szpitali. Z kolei stewardessy wróciły do Mongolii Wewnętrznej, gdzie zaraziły 290 osób. Od jednego z urzędników lecących feralnym samolotem zaraził się fiński przedstawiciel Między-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

narodowej Organizacji Pracy, który (5 kwietnia 2003 r.) zmarł na SARS jako pierwszy cudzoziemiec w Pekinie.

Sposób przenoszenia SARS: nie wszystko jeszcze wiemy...

- do zakażenia najprawdopodobniej dochodzi drogą kropelkową ;
- przy kaszlu lub kichaniu chorego w kropelkach wydzieliny wirus może przebyć około jednego metra, tak więc do zakażenia potrzebny jest naprawdę bliski kontakt z chorym lub styczność z wydzielinami jego organizmu;
- złe warunki sanitarne i skażenie wody fekaliami chorych prowadzi do zakażenia wirusem SARS;
- nie można wykluczyć, że SARS przenosi się poprzez przedmioty.

Doniesienia medyczne z Hongkongu mogły wskazywać na istnienie bardziej groźnej odmiany wirusa SARS, w porównaniu z przypadkami Chin kontynentalnych: przebieg choroby był stosunkowo ostrzejszy, dotyczyło to młodych ludzi (zmarło kilka osób między 20.–40. r.ż.), a wirus słabiej reagował na koktajl leków przeciwwirusowych.

Specjaliści wnioskowali na podstawie wysokiej zachorowalności, że wirus może przenosić się przez powietrze (drogą płucną, kropelkową). Jednak zamknięcie szkół w Hongkongu na okres 3 tygodni nie wpłynęło znacząco na zmniejszenie zachorowań wśród młodzieży szkolnej. Wręcz przeciwnie, poziom zachorowań w czasie kwarantanny szkół wzrósł pięciokrotnie! Oznaczałoby to, że wirus może przenosić się inną drogą niż poprzez kontakty szkolne.

W znanym z fatalnych warunków sanitarnych osiedlu ,,Amoy Gardens", z którego pochodził co czwarty zakażony w Hongkongu, w toaletach i zlewach kuchennych mieszkań znaleziono ślady odchodów zawierających wirusa SARS. Opinia ekspertów była jednoznaczna: wadliwa instalacja sanitarna stała się przyczyną zakażeń kilkuset mieszkańców ,,Amoy Gardens" w Hongkongu.

Władze chińskie przyznały się otwarcie do zatajania prawdziwych rozmiarów epidemii: w kwietniu 2003 r. w Chinach kontynentalnych było już ponad 2 tys. chorych i ponad 100 ofiar epidemii SARS. Pekin, trzecie pod względem zachorowań ognisko SARS (po Hongkongu i Kantonie), również ogarnęła panika.

Okazało się, że w samym Pekinie (do kwietnia 2003 r.) nie było 44 przypadków zachorowań – jak oficjalnie podawano – lecz 774 chorych i 39 zmarłych. Wkrótce okazało się, że prawdziwe dane bliższe są 2300 chorych i ponad 100 zmarłych.

Stolicę Chin ogarnęła psychoza kupowania i noszenia maseczek. Zamknięto centralny Szpital Ludowy na 1200 łóżek, w którym 60 osób personelu (lekarze i pielęgniarki) zachorowało na SARS.

Setki lekarzy brało udział w identyfikacji chorych, zamykano szkoły, przekładano egzaminy. Doszło do spotkania 60 epidemiologów z Chin, Hongkongu, Makao, Tajwanu. Władze zobowiązały służby zdrowia do codziennego składania raportów o liczbie chorych.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Diagnostyka kliniczna w czasie wybuchu epidemii SARS

Koronawirus SARS został potwierdzony serologicznie i techniką RT-PCR z użyciem odwrotnej transkryptazy (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) przez posiew wirusa *in vitro* na liniach komórkowych (Vero E6 cells). Wysokie miana wirusa, rzędu 100 mln kopii/ml wykrywano w plwocinie, małe ilości w surowicy krwi. Równolegle z nowym koronawirusem w kilku przypadkach wyizolowano metapneumowirusa.

Najważniejsze dane:

- gorączka u l00% pacjentów;
- nieproduktywny (suchy) kaszel u 100% pacjentów;
- odczucie zimna, dreszcze lub obydwa objawy – u 73,2% pacjentów;
- podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej we krwi – u 71-80% pacjentów;
- limfopenia – u 69,6–8% pacjentów;
- bóle mięśniowe (mialgia) – u 60,9% pacjentów;
- kaszel, bóle głowy > u 50% pacjentów;
- trombocytopenia – u 44,8% pacjentów;
- podwyższony poziom kinazy kreatyninowej – u 32,1–56% pacjentów;
- konieczne przeniesienie pacjenta na oddział intensywnej terapii – u 23,2% pacjentów;
- zgon pacjenta (zawsze ze współistniejącymi komplikacjami zdrowotnymi) – u ok. 4% pacjentów.

Najczęstsze objawy chorobowe zespołu ostrej niewydolności oddechowej SARS

SARS (*severe acute respiratory syndrome*) – okres inkubacji choroby wynosi 27 dni, zakażenie następuje drogą kropelkową. Specjaliści uważali, że nie jest to najbardziej zakaźna choroba przenoszona drogą oddechową (łatwiej można zarazić się grypą). Najczęstsze objawy chorobowe to:

- jeden lub kilka objawów zajęcia dróg oddechowych: kaszel, duszności, trudności w oddychaniu;
- gorączka powyżej 38^0C;
- duszności;
- ból głowy;
- sztywność mięśni;
- brak apetytu;
- złe samopoczucie, dezorientacja;
- dodatkowo może wystąpić również wysypka i biegunka.

Po prawie półrocznym zatajaniu prawdy chińskie władze zaczęły traktować coraz poważniej atypowe zapalenie płuc SARS: wszystkie osoby wyjeżdżające z terenów epidemii podlegały obowiązkowi badań. Z końcem kwietnia 2003 r., kiedy w Peki-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

nie było już ponad tysiąc chorych na SARS i zamknięto trzy szpitale z powodu zarażenia personelu, władze wyznaczyły szereg kolejnych szpitali i skierowały do opieki nad chorymi tysiące wojskowych lekarzy i sanitariuszy. Obawiano się przede wszystkim przedostania się wirusa na przeludnioną chińską wieś, gdzie opieką medyczną w większości zajmowali się znachorzy lub „bosonodzy lekarze" po kilkumiesięcznym przeszkoleniu. Władze chińskie były krytykowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) przede wszystkim za to, że nie były w stanie ustalić, od kogo zaraziła się połowa z chorych na SARS.

Z końcem kwietnia 2003 r. w Chinach zanotowano pierwsze rozruchy związane z epidemią SARS. W miejscowości Chaguang pod Pekinem, mimo interwencji policji, około 2 tys. demonstrantów zdemolowało nocą szkołę, którą władze adaptowały na szpital dla zarażonych wirusem SARS. Ustawiano blokady drogowe, nie przepuszczając samochodów z pekińską rejestracją. W samym Pekinie dezynfekowano taksówki, wprowadzono obowiązkową kontrolę na lotniskach (również dla opuszczających kraj). Podjęto kampanię zlikwidowania zwyczaju plucia na ulicach chińskich miast. Władze dyskutowały o wprowadzeniu kary śmierci wobec osób celowo zarażających współobywateli!

W tym czasie wirus przedostał się na Tajwan, do Korei Południowej, Mongolii i Nowej Zelandii. Tajwan nazwano "oblężoną wyspą" z powodu zamknięcia na kilka tygodni granic dla obywateli Chin, Hongkongu, Singapuru, Kanady. Ogłoszono poszukiwania 25 pracowników szpitala Hoping w Taipej, którzy woleli uciec niż poddać się kwarantannie (za odmowę groziła grzywna 8,5 tys. dolarów i 2 lata więzienia). Podobnie jak w Chinach, zanotowano starcia mieszkańców z policją. W Singapurze władze otwarcie podjęły zdecydowane przeciwdziałania epidemii, np. poddano kwarantannie 2400 pracowników i klientów targowiska warzywnego, na którym pojawił się jeden przypadek SARS. W ich mieszkaniach wprowadzono stały monitoring kamerami, na ręce nałożono im opaski elektroniczne, informujące o miejscu pobytu.

W marcu 2003 r. w rejonie miasta Toronto (Ontario) w Kanadzie stwierdzono kilkadziesiąt przypadków SARS, z czego 4 osoby zmarły, a lokalny szpital Scarborough został zamknięty. Władze miasta Toronto ustanowiły okres 10-dniowej kwarantanny (pozostawania w domu) dla osób, które mogły zetknąć się z zarazkiem. Zespół kanadyjskich naukowców jako pierwszy podał 12 kwietnia pełną informację o genetycznej budowie wirusa SARS.

Władze informowały, że w celu zmniejszenia ryzyka zarażenia wirusem SARS należy zachować standardowe środki ostrożności, z częstym myciem i dezynfekowaniem rąk włącznie. Wciąż nie było szczepionki ani w pełni skutecznego leku. Wirus SARS najbardziej zagrażał osobom starszym, cierpiącym na inne choroby lub mającym obniżoną odporność – te osoby przodowały w statystyce zgonów. Pozostali zakażeni z reguły szybko wracali do zdrowia. Obiecujące wyniki uzyskano podając ry-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

bawirynę. Analog nukleotydowy rybawiryna (zsyntetyzowana w 1972 r.) jest lekiem przeciwwirusowym o szerokim spektrum, charakteryzuje się stosunkowo niską toksycznością (może wystąpić umiarkowana anemia). Stosowana jest m.in. w wirusowych schorzeniach układu oddechowego oraz w kombinacji z interferonem w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (*hepatitis virus C, HCV*).

Początkowo identyfikacja wirusa trwała do 3 tygodni. W kwietniu 2003 r. farmaceutyczna niemiecka firma Artus jako pierwsza opracowała szybki test (do 10 dni) na obecność koronawirusa SARS. Europejskie służby sanitarne na tyle skutecznie izolowały każdy podejrzany przypadek, że osoby chore nie zarażały następnych, nie stwierdzono rozszerzania się choroby. W Polsce do maja 2003 r. nie zanotowano żadnego przypadku SARS. Pod obserwacją było kilkadziesiąt osób. U kilku pacjentów z wysoką gorączką, które wróciły z Azji, podejrzewano SARS, jednak wykluczono tę chorobę. Zauważmy, że obok czynnika infekcji, równie ważny jest czynnik ludzki (mylne informacje władz, odmowa współpracy, niesprawność służb sanitarnych). Paradoksalnie, fakt szybkiego rozwoju choroby (2-7 dni) SARS był istotnym czynnikiem w zapasach z wirusem, ponieważ pacjenci w miarę szybko trafiali pod opiekę lekarzy i można było w ten sposób kontrolować rozprzestrzenianie się choroby. Nie zapominajmy jednak, że jedną z cech charakterystycznych koronawirusów jest ich zdolność do szybkich mutacji.

Specjaliści ostrzegają, że wirus SARS może z czasem stać się bardziej zakaźny, a przebieg choroby groźniejszy dla ludzkiego organizmu (na marginesie: ta uwaga pochodzi z 2003 r.!).

Decydującym czynnikiem wygaszania epidemii nie jest zjadliwość zarazków czy łatwość zarażenia, lecz poziom edukacji sanitarnej, dyscyplina społeczeństwa i skuteczność działania służb sanitarnych.

Na naszych oczach: światowa panika SARS

Reporterzy i dziennikarze polują na sensację, to zrozumiałe. Ale czy uczciwe jest przedstawianie tylko połowy faktów? Nie zważając na obiektywizm liczb, miejsc i dat, media przytłaczały horrorem zagrożenia epidemią SARS. Nie potrzeba specjalisty, by zauważyć ewidentne „grzechy" prasy, radia i telewizji. Zresztą zacytujmy dosłownie fragmenty typowego reportażu z Pekinu (G. Gołojuch, *Newsweek Polska* 4.05.2003):

W ciągu paru dni Pekin z tętniącej życiem ponad 15- milionowej metropolii stał się miastem, które naznaczyła śmierć. W zastraszającym tempie rośnie liczba zachorowań i zgonów na SARS. Tajemnicza choroba wywołuje reakcje jak w czasach średniowiecznych pomorów: mieszkańcy opuszczają stolicę albo gromadzą zapasy i zamykają się w domach. Mało kto wierzy, że uda się powstrzymać rozwój epidemii. Gdy liczba zachorowań wzrosła do tysiąca, władze ustawiły patrole policji na rogatkach. To wystarczyło, by po mieście zaczęła krążyć pogłoska o rychłej blokadzie Pekinu, który stanie się

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

zamkniętą twierdzą – tak jak Oran z „Dżumy" Alberta Camusa. Miliony ludzi rzuciło się do sklepów ogołacając półki ze wszystkiego, co można przechować dłużej niż trzy miesiące. Władze dementowały pogłoski o blokadzie miasta, ale już nikt nie wierzył, co mówią „ci na górze". Plotka goni plotkę, a dzięki SMS-om i Internetowi rozchodzą się one po Pekinie z szybkością błyskawicy. Rząd w nagłym trybie przygotował więc rozporządzenie: siedem lat więzienia za „rozprowadzanie nieprawdziwych informacji o epidemii, powtarzanie plotek, szerzenie paniki". Po opustoszałym mieście krążą setki inspektorów wyłapujących osoby z objawami SARS. Mogą zaglądać wszędzie, nawet do prywatnych mieszkań. Wystarczy donos sąsiadów i już w domu pojawia się komisja w maskach. Kichnięcie, pokasływanie, podwyższona temperatura to wystarczające powody, by trafili do szpitala. W razie wątpliwości – 10-dniowa kwarantanna, podczas której rodzinie podejrzanego nie wolno opuszczać domu.

Gdyby epidemia wydarzyła się u nas...

(tekst powstał w 2003 r.)

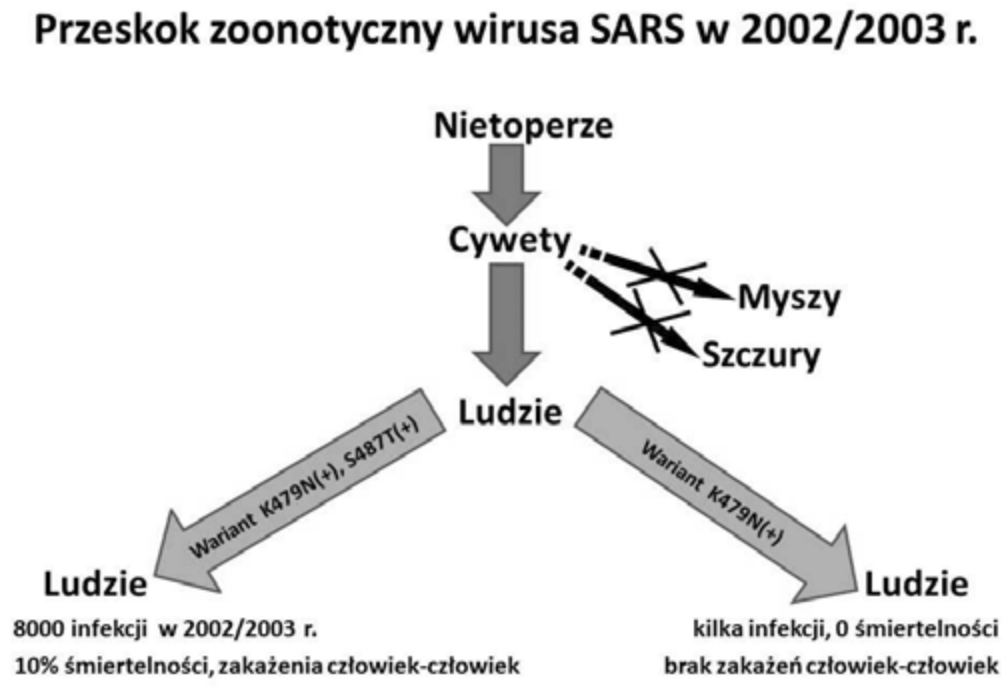
Podczas wczesnych etapów epidemii, kiedy czynnik etiologiczny pozostaje nieznany, a służby epidemiologiczne i medyczne są praktycznie bezradne, przysłowiowej „oliwy do ognia" dolewa prasa: pojawiły się opinie, że wirus wywołujący zespół niewydolności płuc SARS jest „bardziej zakaźny od wirusa Eboli". Zauważmy, że użyty w mediach „straszak" (tzn. wirus Eboli) jest nieporównywalnie groźniejszy od nieznanego wirusa SARS. Ze wstępnych danych wiadomo, że choroba SARS zabija około 4%–6% chorych, natomiast udokumentowane dane z kolejnych wybuchów epidemii wirusa Eboli mówią o 77% –85% ofiar śmiertelnych. Łatwość zakażenia niekoniecznie idzie w parze z zabójczością wirusa!

- Dopiero u schyłku epidemii, jako drobną wzmiankę, prasa podała tak istotny fakt, jak odsetek rozwinięcia się zapalenia płuc u chorych na SARS – nie więcej niż 20%. U reszty choroba SARS przebiega stosunkowo łagodnie.
- W miarę narastania liczby chorych i liczby zmarłych na SARS oraz liczby kolejnych krajów, w których stwierdzano przypadki choroby, prasa uparcie milczała o narastającej liczbie ozdrowieńców! Samo podanie statystyki zgonów (4% przypadków śmiertelnych), bez najmniejszej wzmianki o stanie zdrowia całej reszty chorych, jest co najmniej nieuczciwe. Informacje o wyzdrowieniach (prawie połowa zarażonych od początku epidemii już dawno wyzdrowiała) pojawiły się dopiero po sukcesach wprowadzenia drakońskiej kwarantanny w Kanadzie (Toronto), Tajwanie, USA, czy krajach Unii Europejskiej. W przypadku SARS uznano, że do wygaśnięcia epidemii wystarczy 20 dni, tzn. warunkiem jest, aby w tym okresie nie było żadnych nowych zachorowań. Jeszcze w kwietniu 2003 r. o końcu epidemii oficjalnie poinformował Wietnam.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

A jakie są światowe skutki strachu przed epidemią?

Wiosną 2003 r. rejony zagrożone epidemią SARS zostały dotknięte spowolnieniem gospodarczym: na 12 azjatyckich rynkach turystycznych zanotowano spadki obrotów od 45% do 85%, co oznacza straty idące w miliardy dolarów. Rządy Chin, Tajlandii, Singapuru, Malezji wprowadziły ulgi dla firm, przewidywany poziom wzrostu gospodarczego został skorygowany. W Pekinie nie tylko handel liczył straty: zamknięto kina, biblioteki, teatry, kafejki internetowe, bary karaoke, wstrzymano rejestrację ślubów. 1,7 mln pekińskich dzieci w wieku szkolnym siedziało w domu. Rząd odwołał wielką majówkę „Złoty Tydzień" (l -7 maja), która w poprzednim roku przyniosła 3,4 mld dolarów dochodu. W całym mieście obroty większości firm spadły do połowy. Na walkę z SARS w samym tylko Pekinie władze przeznaczyły ponad 600 mln dolarów.



Rysunek 14. Analiza molekularna wariantów domen RBD kolców wirusa SARS dokowanych do receptora ACE2 w różnych gatunkach zwierząt i człowieka

Kilka miesięcy po wybuchu epidemii Azja liczyła straty. Opustoszały takie kurorty, jak tajlandzki Phuket, czy malezyjski kompleks wypoczynkowy Genting Highlands. W Hongkongu (10 mld dolarów strat w branży turystycznej) restauracje zwalniały pracowników, odwołano zjazdy i konferencje, które przynosiły miastu rocznie pół miliarda dolarów. W pękających dawniej w szwach hotelach Szanghaju frekwencja gości spadła do 30%. Linie lotnicze Malaysian Airways odwołały 700 lotów. Ogólnie

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

amerykański „Time" ocenił straty ekonomiczne z powodu epidemii SARS na 30 mld dolarów. W czasie pisania książki było jeszcze zbyt wcześnie na podsumowanie epidemii SARS, lecz podstawowe wnioski są oczywiste: globalizacja nie służy i nie będzie służyć zdrowiu narodów świata! (tekst pochodzi z 2003 r.) [1].

| Istnieją już prace przeglądowe porównujące właściwości wirusa SARS do nowego wirusa COVID-19. Wirus SARS ma wyższą patogenność, ale jest mniej zakaźny w porównaniu do nowego wirusa COVID-19 [2]. Znamy szczegóły budowy białka nukleokapsydu (N), które jest najobficiej występującym białkiem wirusowym w komórkach zakażonych wirusem SARS [3]. Podstawową funkcją nukleokapsydu N jest integracja genomu RNA wirusowego o wielkości 30 kb w kompleksie białek rybonukleoproteinowych (RNP), zwanym kapsydem. Opakowanie rybonukleokapsydu jest podstawową częścią wirusowej samoorganizacji, a kompleks RNP stanowi niezbędną matrycę do replikacji przez zależny od RNA kompleks polimerazy RNA. Dodatkowo wykazano, że wirusowe białko N moduluje funkcjonowanie komórek gospodarza i może pełnić funkcje regulacyjne w cyklu życia wirusa [3]. Z kolei z analizy białek kolca wirusowego wynika, że w stosunku do „starego" wirusa SARS, nowy wirus COVID-19 ma zmienione ponad 85% epitopów białek kolca domeny RBD, co implikuje niezwykłe zmiany, zwłaszcza w zdolności jego wiązania z receptorem ACE2 komórek gospodarza.

Przeskok zoonotyczny jest możliwy pod konkretnymi warunkami: konieczna byłaby znaczna ewolucja, aby te domeny RBD kolca wirusowego mogły uzyskać wystarczające powinowactwo wiązania odmiany wirusa namnażanego w nietoperzach dla cywetu lub ludzkiego ACE2. Kiedy SARS przeskoczył z nietoperzy na cywety, przeszedł kolejne mutacje w cywetach. Pierwsza mutacja K479N pozwoliła wirusowi SARS przeskoczyć z cywetów na ludzi, a druga mutacja S487T pozwoliła na przeniesienie wirusa z człowieka na człowieka [4] (rys. 14).

Inaczej mówiąc, dopiero te dwie mutacje [(K479N(+) plus S487T(+)] doprowadziły do poważnego wybuchu epidemii SARS w latach 2002–2003. W następnym roku wariant SARS nabył tylko mutację K479N, ale nie S487T. Mutacja ta prowadziła do sporadycznych zakażeń SARS, ale bez śmiertelności i bez przenoszenia między ludźmi [4]. Jeśli chodzi o inne gatunki, myszy w pewnym stopniu są podatne na infekcję SARS, lecz na niskim poziomie z powodu pozostałości alleli K353H w receptorze ACE2. Szczury są odporne na zakażenie SARS z powodu podwójnej mutacji K353H i M82N. Podsumowując, pozostałości (mutacje) krytyczne w zwierzęcych cząsteczkach ACE2 stanowią bariery gatunkowe dla wirusa SARS. Warianty SARS pokonały bariery gatunkowe między niektórymi gatunkami zwierząt (np. między nietoperzami a cywetami i między cywetami i ludźmi), ale nie wszystkimi gatunkami (np. między cywetami a myszami lub między cywetami i szczurami) [4]. |

Piśmiennictwo:

[1] Krzystyniak KL (2003). SARS i inne nowe epidemie. Wydawnictwo Medyk, Warszawa
[2] Li H, Zhou Y, Zhang M, i in. (2020). Updated approaches against SARS-CoV-2. Antimicrobial Agents Chemotherapy doi: 10.1128/AAC.00483-20.
[3] Chang C, Hou MH, Chang CF, i in. (2014). The SARS coronavirus nucleocapsid protein – Forms and functions. Antiviral Res. 103, 39–50. doi:10.1016/j.antiviral.2013.12.009.
[4] Li F. (2013). Receptor recognition and cross-species infections of SARS coronavirus. Antiviral Res. 100: 246-254. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.08.014.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Leksykon – niektóre definicje i określenia

- **Choroby współtowarzyszące:** przewlekłe schorzenia zaliczane do tzw. chorób cywilizacyjnych, związane raczej z niewłaściwym/ niezdrowym trybem życia, występujące głównie u osób dojrzałych i starszych. Należą do nich: otyłość i związana z otyłością cukrzyca typu 2, nadciśnienie, choroby sercowo-naczyniowe i inne.
- **D-dimery (*D-dimers*):** fragmenty fibryny obecne we krwi, wskazujące na reakcję zakrzepowo-zatorową.
- **Farmaceutyki celujące w wirusa (*virus-targeting antivirals*):** leki działające bezpośrednio na wnikanie wirusa do komórki gospodarza, uwalnianie materiału genetycznego wirusa we wnętrzu komórki, replikację i składanie wirusa, uwalnianie kopii wirusów z komórki gospodarza.
- **Farmaceutyki przeciwwirusowe celujące w mechanizmy obronne gospodarza** (***host-targeting antivirals***): leki wspomagające układ odpornościowy człowieka, modyfikujące odpowiedź immunologiczną, np. leki przeciwzapalne.
- **Inwazyjna wentylacja mechaniczna:** konieczność użycia mechanicznych wentylatorów w przypadkach krańcowej niewydolności oddechowej.
- **Odporność wytrenowana, trening immunologiczny (*immune training*)**: wartość dodatkowa, nieswoista korzyść ze szczepienia wczesnodziecięcego przeciw gruźlicy żywymi atenuowanymi bakteriami BCG; zwiększona odporność krzyżowa na infekcje wirusowe.
- **Pozaustrojowe natlenienie krwi ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*):** metoda ciągłego natlenowania krwi i eliminacji z niej dwutlenku węgla w krążeniu pozaustrojowym poprzez użycie mechanicznej pompy.
- **Reakcja łańcuchowa polimerazy PCR (*polymerase chain reaction)*:** odkryty w 1984 r. przez Kary'ego Mullisa (późniejszego noblisty) mechanizm powielania pojedynczego łańcucha DNA przy pomocy enzymu polimerazy DNA; metoda uzyskiwania dowolnej ilości kopii tego samego fragmentu DNA, służąca do dalszej analizy tak uzyskanego jednorodnego materiału.
- **Receptory konwertazy angiotensyny typu 2 ACE2** (***angiotensin convertase enzyme 2***), obecne na komórkach człowieka, głównie w kielichu nosa, komórkach płuc, są miejscem przyłączenia wirusa COVID-19, do których wirus ściśle zaadaptował swoje kolce (tzw. molekularne dokowanie wirusa).
- **Serokonwersja (*seroconversion*):** pojawienie się we krwi pacjenta znaczącej ilości specyficznych przeciwciał skierowanych przeciw patogenowi (np. wirusowi).
- **Współczynnik infekcyjności R0** jest zdefiniowany jako średnia liczba kolejnych infekcji (drugiego rzędu) od jednej zainfekowanej osoby; gdy R0 jest większe niż 1, epidemia narasta. Koronawirus . COVID-19 ma wyjątkowe zdolności do szybkiego rozprzestrzeniania się: ogólnie wartość infekcyjności R0 oceniona została na 2,5 (zakres 1,8 – 3,6). Jednak wartości infekcyjności tego wirusa mogą być nawet wyższe, od 3 – do 6, czyli jedna zainfekowana osoba potencjalnie potrafi zakazić od 3 – do nawet 6 kolejnych osób w różnych regionach świata. Wiąże

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

się to m. in. z wyjątkowo wysokim –10 -20-krotnie wyższym niż w przypadku wirusa SARS-1 - powinowactwem białek wiążących RBD (*receptor binding domain*) kolca S (*spike*) wirusa z receptorami konwertazy angiotensyny typu 2 ACE2 (*angiotensin convertase enzyme 2*), obecnymi na komórkach człowieka, głównie w kielichu nosa, komórkach płuc.

- **Zaawansowane produkty końcowe glikacji AGE** (***advanced glication end products***) negatywny efekt wysokiego stężenia glukozy, tzw. glikacji, czyli reakcji glukozy z aminokwasami białek. Białka (np. enzymy) glikowane mają już inne właściwości, np. glikowana hemoglobina, której wysokie stężenie we krwi jest typowym markerem częstych epizodów hiperglikemii u pacjentów z cukrzycą.
- **Zespół ostrej niewydolności płuc ARDS (*acute respiratory distress syndrome*):** dawniej płuco wstrząsowe, poważna reakcja płuc pod wpływem np. infekcji wirusowej, prowadząca do obrzęku płuc; reakcja zagrażająca życiu.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

POSŁOWIE

Oddajemy książkę do druku, kiedy koronawirus COVID-19 spowodował znaczące zmiany w funkcjonowaniu większości społeczeństw, w tym w naszym kraju: kwarantanny, restrykcje w poruszaniu się (#zostań w domu), wielomiliardowe straty w ekonomice kraju, ciężki kryzys w służbie zdrowia. Krąży szereg złowrogich plotek, w niektórych krajach narastają obawy o fałszowanie danych. Rośnie liczba COVIDO-sceptyków, wbrew oczywistym faktom. Na świecie, po pół roku pandemii, zachorowało ponad 30 mln osób, liczba zmarłych sięgnęła miliona. W krajach Unii Europejskiej (łącznie z Wielką Brytanią) zachorowało ponad 3 mln osób, ponad 180 tys. osób zmarło z powodu infekcji COVID-19. Według niektórych modeli matematycznych w Stanach Zjednoczonych (7 mln chorych, ponad 200 tys. zmarłych) liczba zmarłych może przekroczyć nawet 400 tys. osób. Jaka będzie przyszłość? Jak będzie wyglądało nasze życie w pełzającej pandemii wirusa COVID-19?

Skuteczność działania służb sanitarnych w danym kraju można mierzyć liczbą przeprowadzonych testów: spośród krajów Unii Europejskiej najwięcej testów wykonuje się w Danii (8,4/1000 mieszkańców), Belgii (3,1/1000), Irlandii (2,6/1000), Francji i Irlandii (powyżej 2,3/1000). W Polsce wykonuje się 0,5 testów/1000 mieszkańców, co daje nam przedostatnie miejsce w Europie, przed Bułgarią. Inaczej wygląda statystyka wyników pozytywnych: ponad 10% testów pozytywnych (wykrywających wirusa COVID-19) notuje się w Czechach, Hiszpanii, Luksemburgu. W Polsce, Austrii, Słowacji, Bułgarii, Słowenii jest ponad 4% testów pozytywnych. Szwecja, Dania, Litwa, Niemcy notują nieco ponad 1% testów pozytywnych spośród wszystkich wykonanych testów, najmniej (0,5%) wśród mieszkańców Łotwy i Finlandii.

Wirus nie zniknie z naszej przestrzeni życiowej. „Przyzwyczaimy się" do nowych warunków transportu (zwłaszcza lotniczego), zachowań towarzyskich, zwyczajów witania się wśród przyjaciół (pocałunki, obejmowanie się, całowanie rąk kobiet przez mężczyzn). Będzie zalecane utrzymywanie dystansu dwóch metrów między osobami (ale jak to zrobić w autobusach, tramwajach, w metrze w godzinach szczytu?). Czy będziemy witać się ukłonami „po japońsku" (wskazane!)? A może po hindusku, ze składaniem dłoni jak do modlitwy?

Jeżeli ktoś nie wierzy, że w czasie mówienia 99% rozmówców rozpyla drobiny śliny, wystarczy stanąć naprzeciw i poobserwować osobę mówiącą, oświetloną silnym światłem słonecznym od pleców: lecą kropelki śliny dalej niż na wyciągnięcie ręki! Stąd maseczki dla obu stron: tych podejrzewanych o posiewanie wirusa i tych, którzy się chronią. Maseczki naprawdę co najmniej 10-krotnie redukują przepływ powietrza i ulatywanie kropelek śliny. Maseczki znacznie ograniczają też rozpylanie drobin śliny przy kaszlu i kichaniu, czego nie można powiedzieć o przyłbicach.

Warto przypomnieć, że na starym kontynencie europejskim przez stulecia przetoczyły się liczne epidemie (grypa „hiszpanka" w latach 1918-1919 w trzech falach zabiła co najmniej 20 mln osób). Jesteśmy potomkami tych, którzy przeżyli. A więc mamy dobre geny, których obecność i aktywacja pozwoliła przeżyć naszym przodkom. Warto o tym pamiętać, nie poddając się panice. Nawet 80% naszych obywateli

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

może nawet nie zauważyć, że przeskoczył na nich wirus COVID-19. Można sprawdzić testami immunologicznymi (obecność przeciwciał anty-COVID-19/ELISA), czy mieliśmy kontakt z wirusem.

Wirusa nie należy się bać, jest bezrozumny.
To my powinniśmy postępować rozważnie, racjonalnie.

Nie zmienimy naszej biologii: z wiekiem starzeje i zmienia się nasz układ immunologiczny. Do głosu dochodzą komórki NK (*natural killers*), główna zapora immunologiczna seniorów. Jest to oczywiste: w starszym wieku należy bardziej uważać. Osoby w podeszłym wieku są w grupie zwiększonego ryzyka zachorowania z powodu infekcji COVID-19, a realnym zagrożeniem mogą być własne (bezobjawowe) wnuki lub personel w domach opieki, dochodzący z otwartego lecznictwa.

Profilaktykę zdrowotną można rozumieć jako „zapobieganie chorobom przez ich wczesne wykrycie i odpowiednie leczenie" (Wikipedia). Jeszcze lepiej, profilaktykę zdrowotną można rozumieć jako niedopuszczanie do zachorowania. Starajmy się myśleć i działać w tym kierunku! Może to zabrzmi śmiesznie, ale mamy obowiązek czuwać nad swoim zdrowiem: zwalczać otyłość, brak ruchu – rozsądny trening jest prozdrowotny. Suplementacja witamin i mikroelementów? Przyda się trochę cynku, trochę słońca i witaminy D, trochę probiotyków, sporo witaminy C na co dzień (ilościowo to nasza główna witamina, zapotrzebowanie rzędu 75–100 mg dziennie).

Ostatnie słowo: patogeny były, są i będą w naszej czasoprzestrzeni. Naszą bronią jest zdrowy rozsądek i zachowanie dobrego zdrowia.

Informacje praktyczne

Oficjalne komunikaty potwierdzone przez Ministerstwo Zdrowia lub Główny Inspektorat Sanitarny, opracowane na podstawie danych ECDC oraz WHO:
www.gov.pl/web/koronawirus

Podejrzewasz zakażenie koronawirusem?
Zadzwoń (infolinia): 800 190 590

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Aneks - przegląd piśmiennictwa

Przegląd tytułów niektórych prac poświęconych pandemii koronawirusa, opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych (Pubmed) przez polskich naukowców lub we współpracy z polskimi ośrodkami naukowymi, w pierwszych miesiącach trwania pandemii COVID-19 (2020 r.):

1: Nowicki GJ, Ślusarska B, Tucholska K, Naylor K, Chrzan-Rodak A, Niedorys B. The Severity of Traumatic Stress Associated with COVID-19 Pandemic, Perception of Support, Sense of Security, and Sense of Meaning in Life among Nurses: Research Protocol and Preliminary Results from Poland. Int J Environ Res Public Health. 2020 Sep 7;17(18):E6491. doi: 10.3390/ijerph17186491. PMID: 32906590.
2: Gawałko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Sep 1:100631. doi:
10.1016/j.ijcha.2020.100631. Epub ahead of print. PMID: 32904969; PMCID: PMC7462635.
3: Mitura K, Myśliwiec P, Rogula W, Solecki M, Furtak JP, Kazanowski M, Kłęk S, Nowakowski M, Pędziwiatr M, Zawadzki M, Wallner G, Sobocki J. In pursuit of COVID-19 surgical risk stratification to manage a limited workforce and supplies in minimally invasive surgery. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2020 Sep;15(3):416-423. doi: 10.5114/wiitm.2020.95073. Epub 2020 May 10. PMID: 32904725; PMCID: PMC7457190.
4: Chrzanowski J, Chrzanowska A, Graboń W. Glycyrrhizin: An old weapon against a novel coronavirus. Phytother Res. 2020 Sep 9. doi: 10.1002/ptr.6852. Epub ahead of print. PMID: 32902005. 5: Rizun M, Strzelecki A. Students' Acceptance of the COVID-19 Impact on Shifting Higher Education to Distance Learning in Poland. Int J Environ Res Public Health. 2020 Sep 5;17(18):E6468. doi: 10.3390/ijerph17186468. PMID: 32899478.
6: Wańkowicz P, Szylińska A, Rotter I. Evaluation of Mental Health Factors among People with Systemic Lupus Erythematosus during the SARS-CoV-2 Pandemic. J Clin Med. 2020 Sep 5;9(9):E2872. doi: 10.3390/jcm9092872. PMID: 32899470.
7: Gwizdałła T. Viral disease spreading in grouped population. Comput Methods Programs Biomed. 2020 Aug 27;197:105715. doi: 10.1016/j.cmpb.2020.105715. Epub ahead of print. PMID: 32898813.
8: Arafkas M, Khosrawipour T, Kocbach P, Zielinski K, Schubert J, Mikolajczyk A, Celinska M, Khosrawipour V. Current meta-analysis does not support the possibility of COVID-19 reinfections. J Med Virol. 2020 Sep 8. doi: 10.1002/jmv.26496. Epub ahead of print. PMID: 32897549.
9: Pawlak A, Dreżewski K, Szymański P, Nowak B, Zaczyński A, Król Z, Wierzba W, Gil R. Cardiovascular disease, therapy and mortality of oligosymptomatic and symptomatic patients infected with SARS-CoV-2: experiences of a designated hospital in Poland. Kardiol Pol. 2020 Sep 8. doi: 10.33963/KP.15596. Epub ahead of print. PMID: 32897038.
10: Grabowski M, Ozierański K, Główczyńska R, Tymińska A, Niedziela M, Kowalik R, Lodziński P, Kołtowski Ł, Kochman J, Balsam P, Opolski G. Review of different clinical scenarios in patients with cardiovascular disease in the era of the coronavirus pandemic. Pol Arch Intern Med. 2020 Sep 7. doi: 10.20452/pamw.15592. Epub ahead of print. PMID: 32892616.
11: Hecel A, Ostrowska M, Stokowa-Sołtys K, Wątły J, Dudek D, Miller A, Potocki S, Matera-Witkiewicz A, Dominguez-Martin A, Kozłowski H, Rowińska-Żyrek M. Zinc(II)-The Overlooked Éminence Grise of Chloroquine's Fight against COVID-19? Pharmaceuticals (Basel). 2020 Sep 1;13(9):E228. doi: 10.3390/ph13090228. PMID: 32882888.
12: Pierzynowska K, Gaffke L, Węgrzyn G. Transcriptomic analyses suggest that mucopolysaccharidosis patients may be less susceptible to COVID-19. FEBS Lett. 2020 Aug 15. doi: 10.1002/1873-3468.13908. Epub ahead of print. PMID: 32880920; PMCID: PMC7461230.
13: Gawda R, Marszalski M, Molsa M, Piwoda M, Pietka M, Gawor M, Mielnicki W, Dyla A, Czarnik T. Implementation of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in a COVID-19 convalescent. Anaesthesiol Intensive Ther. 2020;52(3):253-255. doi: 10.5114/ait.2020.97956. PMID: 32876414.
14: Zieliński M, Wróblewski P, Kozielski J. Proposed practice guidelines for burn centres in the context of the SARS-CoV-2 pandemic. Anaesthesiol Intensive Ther. 2020;52(3):245-248. doi: 10.5114/ait.2020.98299. PMID: 32876412.
15: Głąbska D, Skolmowska D, Guzek D. Population-Based Study of the Changes in the Food Choice Determinants of Secondary School Students: Polish Adolescents' COVID-19 Expe-

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

rience (PLACE-19) Study. Nutrients. 2020 Aug 30;12(9):E2640. doi: 10.3390/nu12092640. PMID: 32872577.
16: Białas AJ, Kumor-Kisielewska A, Górski P. Ageing, sex, obesity, smoking and COVID-19 - truths, myths and speculations. Adv Respir Med. 2020;88(4):335-342 doi: 10.5603/ARM.2020.0133. PMID: 32869267.
17: Podlasin RB, Kowalska JD, Pihowicz A, Wojtycha-Kwaśnica B, Thompson M, Dyda T, Czeszko-Paprocka H, Horban A. How to follow-up a patient who received tocilizumab in severe COVID-19: a case report. Eur J Med Res. 2020 Aug 27;25(1):37. doi: 10.1186/s40001-020-00438-x. PMID: 32854774; PMCID: PMC7450912.
18: Wielgat P, Rogowski K, Godlewska K, Car H. Coronaviruses: Is Sialic Acid a Gate to the Eye of Cytokine Storm? From the Entry to the Effects. Cells. 2020 Aug 25;9(9):E1963. doi: 10.3390/cells9091963. PMID: 32854433.
19: Olszewska A, Rzymski P. Children's Dental Anxiety during the COVID-19 Pandemic: Polish Experience. J Clin Med. 2020 Aug 25;9(9):E2751. doi:10.3390/jcm9092751. PMID: 32854401.
20: Górski A, Międzybrodzki R, Żaczek M, Borysowski J. Phages in the fight against COVID-19? Future Microbiol. 2020 Aug 26:10.2217/fmb-2020-0082. doi:10.2217/fmb-2020-0082. Epub ahead of print. PMID: 32845164; PMCID: PMC7451411.
21: Karwowski M, Groyecka-Bernard A, Kowal M, Sorokowski P. Does thinking about coronavirus impact insight and analytical reasoning? Think Skills Creat. 2020 Dec;38:100715. doi: 10.1016/j.tsc.2020.100715. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32843905; PMCID: PMC7431327.
22: Moroń M, Biolik-Moroń M. Trait emotional intelligence and emotional experiences during the COVID-19 pandemic outbreak in Poland: A daily diary study. Pers Individ Dif. 2021 Jan 1;168:110348. doi:10.1016/j.paid.2020.110348. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32843781; PMCID: PMC7439821.
23: Rymarowicz J, Stefura T, Major P, Szeliga J, Wallner G, Nowakowski M, Pędziwiatr M. General surgeons' attitudes towards COVID-19: A national survey during the SARS-CoV-2 virus outbreak. Eur Surg. 2020 Jul 16:1-6. doi:
10.1007/s10353-020-00649-w. Epub ahead of print. PMID: 32837516; PMCID: PMC7365027.
24: Malicki J, Martenka P, Dyzmann-Sroka A, Paczkowska K, Leporowska E, Suchorska W, Lamperska K, Pieńkowski P, Chicheł A, Mocydlarz-Adamcewicz M, Urbaniak D, Bajon T, Cybulski Z, Bąk B, Machtyl A, Adamska K, Kaźmierska J, Milecki P, Marszałek A. Impact of COVID-19 on the performance of a radiation oncology department at a major comprehensive cancer centre in Poland during the first ten weeks of the epidemic. Rep Pract Oncol Radiother. 2020 Sep- Oct;25(5):820-827. doi: 10.1016/j.rpor.2020.08.001. Epub 2020 Aug 16. PMID: 32837336; PMCID: PMC7429079.
25: Bartoszek K, Guidotti E, Iacus SM, Okrój M. Are official confirmed cases and fatalities counts good enough to study the COVID-19 pandemic dynamics? A critical assessment through the case of Italy. Nonlinear Dyn. 2020 Jun 26:1-29. doi: 10.1007/s11071-020-05761-w. Epub ahead of print. PMID: 32836808; PMCID: PMC7319224.
26: Kostyra K, Nowak B, Kostkiewicz B. Clipping of a ruptured middle cerebral artery aneurysm in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case report. Interdiscip Neurosurg. 2020 Dec;22:100849. doi:10.1016/j.inat.2020.100849. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32835020; PMCID: PMC7387265.
27: Chojnacka K, Witek-Krowiak A, Skrzypczak D, Mikula K, Młynarz P. Phytochemicals containing biologically active polyphenols as an effective agent against Covid-19-inducing coronavirus. J Funct Foods. 2020 Oct;73:104146. doi:10.1016/j.jff.2020.104146. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32834835; PMCID: PMC7392194.
28: Kierzkowski A, Kisiel T. Simulation model of security control lane operation in the state of the COVID-19 epidemic. J Air Transp Manag. 2020 Sep;88:101868. doi: 10.1016/j.jairtraman.2020.101868. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32834694; PMCID: PMC7351408.
29: Nowacki K, Grabowska S, Łakomy K. Activities of employers and OHS services during the developing COVID-19 epidemic in Poland. Saf Sci. 2020 Nov;131:104935. doi: 10.1016/j.ssci.2020.104935. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32834519; PMCID: PMC7392100.
30: Oleksy T, Wnuk A, Maison D, Łyś A. Content matters. Different predictors and social consequences of general and government-related conspiracy theories on COVID-19. Pers Individ Dif. 2021 Jan 1;168:110289. doi:
10.1016/j.paid.2020.110289. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32834288; PMCID: PMC7375289.
31: Nowak B, Brzóska P, Piotrowski J, Sedikides C, Żemojtel-Piotrowska M,Jonason PK. Adaptive and maladaptive behavior during the COVID-19 pandemic: The roles of Dark Triad traits, collective narcissism, and health beliefs. Pers Individ Dif. 2020 Dec 1;167:110232. doi: 10.1016/j.paid.2020.110232. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32834282; PMCID: PMC7363424.
32: Milewska A, Owczarek K, Szczepanski A, Pyrc K. Visualizing Coronavirus Entry into Cells.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Methods Mol Biol. 2020;2203:241-261. doi: 10.1007/978-1-0716-0900-2_18. PMID: 32833217.
33: Adamczyk-Sowa M, Niedziela N, Kubicka-Bączyk K, Wierzbicki K, Jaroszewicz J, owa P. Neurological symptoms as a clinical manifestation of COVID-19: implications for internists. Pol Arch Intern Med. 2020 Aug 21. doi:
10.20452/pamw.15575. Epub ahead of print. PMID: 32820884.
34: Maziarz M, Zach M. Agent-based modelling for SARS-CoV-2 epidemic prediction and intervention assessment: A methodological appraisal. J Eval Clin Pract. 2020 Aug 21. doi: 10.1111/jep.13459. Epub ahead of print. PMID: 32820573; PMCID: PMC7461315.
35: Wasilewski PG, Mruk B, Mazur S, Półtorak-Szymczak G, Sklinda K, Walecki J. COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging - a review. Pol J Radiol. 2020 Jul 17;85:e361-e368. doi: 10.5114/pjr.2020.98009. PMID: 32817769;PMCID: PMC7425223.
36: Wańkowicz P, Szylińska A, Rotter I. Assessment of Mental Health Factors among Health Professionals Depending on Their Contact with COVID-19 Patients. Int J Environ Res Public Health. 2020 Aug 12;17(16):E5849. doi:10.3390/ijerph17165849. PMID: 32806699; PMCID: PMC7459704.
37: Massalska M, Maslinski W, Ciechomska M. Small Molecule Inhibitors in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Beyond: Latest Updates and Potential Strategy for Fighting COVID-19. Cells. 2020 Aug 11;9(8):E1876. doi:10.3390/cells9081876. PMID: 32796683; PMCID: PMC7464410.
38: Mazan P, Lesiak A, Skibińska M, Kamerys J, Czajkowski R, Owczarek W, Narbutt J. Maculopapular rash in COVID-19 patient treated with lopinavir/ritonavir. Postepy Dermatol Alergol. 2020 Jun;37(3):435-437. doi: 10.5114/ada.2020.95029. Epub 2020 May 8. PMID: 32792889; PMCID: PMC7394153.
39: Kajdy A, Feduniw S, Ajdacka U, Modzelewski J, Baranowska B, Sys D, Pokropek A, Pawlicka P, Kaźmierczak M, Rabijewski M, Jasiak H, Lewandowska R, Borowski D Kwiatkowski S, Poon LC. Risk factors for anxiety and depression among pregnant women during the COVID-19 pandemic: A web-based cross-sectional survey. Medicine(Baltimore). 2020 Jul 24;99(30):e21279. doi: 10.1097/MD.0000000000021279. PMID: 32791708; PMCID: PMC7387043.
40: Proniewska K, Pręgowska A, Dołęga-Dołęgowski D, Dudek D. Immersive technologies as a solution for general data protection regulation in Europe and impact on the COVID-19 pandemic. Cardiol J. 2020 Aug 13. doi:10.5603/CJ.a2020.0102. Epub ahead of print. PMID: 32789838.
41: Parczewski M, Ciechanowicz A. Molecular epidemiology of SARS CoV-2: a review of current data on genetic variability of the virus. Pol Arch Intern Med. 2020 Aug 11. doi: 10.20452/pamw.15550. Epub ahead of print. PMID: 32785209.
42: Guzek D, Skolmowska D, Głąbska D. Analysis of Gender-Dependent Personal Protective Behaviors in a National Sample: Polish Adolescents' COVID-19 Experience (PLACE-19) Study. Int J Environ Res Public Health. 2020 Aug 10;17(16):E5770. doi: 10.3390/ijerph17165770. PMID: 32785004; PMCID: PMC7459707.
43: Szepietowski JC, Krajewski P, Biłynicki-Birula R, PoznaŃski P, Krajewska M, Rymaszewska J, Matusiak Ł. Mental health status of health care workers during the COVID-19 outbreak in Poland: one region, two different settings. Dermatol Ther. 2020 Jun 17:e13855. doi: 10.1111/dth.13855. Epub ahead of print. PMID: 32779845; PMCID: PMC7323117.
44: Ciążyńska M, Pabianek M, Szczepaniak K, Ułańska M, Skibińska M, Owczarek W, Narbutt J, Lesiak A. Quality of life of cancer patients during coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Psychooncology. 2020 Jun 17:10.1002/pon.5434. doi: 10.1002/pon.5434. Epub ahead of print. PMID: 32779778; PMCID: PMC7323427.
45: Stanczyk P, Jachymski T, Sieroszewski P. COVID-19 during pregnancy, delivery and postpartum period based on EBM. Ginekol Pol. 2020;91(7):417-423. doi:10.5603/GP.2020.0106. PMID: 32779163.
46: Stojko R, Staniczek J, Olejek A, Rechberger T, Malinowski A, Pomorski M,Zimmer M. The Polish Society of Gynecologists and Obstetricians statement on surgery in gynecology during the COVID-19 pandemic. Ginekol Pol.2020;91(7):424-427. doi: 10.5603/GP.a2020.0101. PMID: 32779164.
47: Jach R, Mazurec M, Trzeszcz M, Zimmer M. Possible deferral of diagnostic and therapeutic procedures for patients with abnormal screening tests results in cervical cancer secondary prevention in current SARS-CoV-2 pandemic Interim guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians and the Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology. Ginekol Pol. 2020;91(7):428-431. doi: 10.5603/GP.2020.0103. PMID: 32779165.
48: Biernat MM, Zińczuk A, Biernat P, Bogucka-Fedorczuk A, Kwiatkowski J, Kalicińska E, Marciniak D, Simon K, Wróbel T. Nosocomial outbreak of SARS-CoV-2 infection in a haematological unit - High mortality rate in infected patients with haematologic malignancies. J Clin

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Virol. 2020 Aug 1;130:104574. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104574. Epub ahead of print. PMID: 32769026; PMCID: PMC7395815.
49: Neumann-Podczaska A, Al-Saad SR, Karbowski LM, Chojnicki M, Tobis S, Wieczorowska-Tobis K. COVID 19 - Clinical Picture in the Elderly Population: A Qualitative Systematic Review. Aging Dis. 2020 Jul 23;11(4):988-1008. doi: 10.14336/AD.2020.0620. PMID: 32765959; PMCID: PMC7390523.
50: Sieńko J, Kotowski M, Bogacz A, Lechowicz K, Drożdżal S, Rosik J, Sietnicki M, Sieńko M, Kotfis K. COVID-19: The Influence of ACE Genotype and ACE-I and ARBs on the Course of SARS-CoV-2 Infection in Elderly Patients. Clin Interv Aging. 2020 Jul 21;15:1231-1240. doi: 10.2147/CIA.S261516. PMID: 32764907; PMCID: PMC7382582.
51: Maciaszek J, Ciulkowicz M, Misiak B, Szczesniak D, Luc D, Wieczorek T, Fila- Witecka K, Gawlowski P, Rymaszewska J. Mental Health of Medical and Non-Medical Professionals during the Peak of the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Nationwide Study. J Clin Med. 2020 Aug 5;9(8):E2527. doi: 10.3390/jcm9082527. PMID: 32764509; PMCID: PMC7463597.
52: Chałubiński M, Gajewski A, Kowalski ML. The relationship between human coronaviruses, asthma and allergy-An unresolved dilemma. Clin Exp Allergy. 2020 Aug 6:10.1111/cea.13718. doi: 10.1111/cea.13718. Epub ahead of print. PMID: 32762099; PMCID: PMC7436768.
53: Kamiński M, Muth A, Bogdański P. Smoking, Vaping, and Tobacco Industry During COVID-19 Pandemic: Twitter Data Analysis. Cyberpsychol Behav Soc Netw. 2020 Jul 30. doi: 10.1089/cyber.2020.0384. Epub ahead of print. PMID: 32757951.
54: Shabalin IG, Czub MP, Majorek KA, Brzezinski D, Grabowski M, Cooper DR, Panasiuk M, Chruszcz M, Minor W. Molecular determinants of vascular transport of dexamethasone in COVID-19 therapy. bioRxiv [Preprint]. 2020 Jul 23:2020.07.21.212704. doi: 10.1101/2020.07.21.212704. PMID: 32743572; PMCID:
PMC7386489.
55: Szcześniak D, Gładka A, Misiak B, Cyran A, Rymaszewska J. The SARS-CoV-2 and mental health: From biological mechanisms to social consequences. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021 Jan 10;104:110046. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110046. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32730915; PMCID: PMC7384993.
56: Przedlacki J, Wojtaszek E, Żebrowski P, Mieczkowski M, Głogowski T, Pyrża M, Ołdakowska-Jedynak U. Patients' and healthcare personnel expectations for SARS-CoV-2 screening in dialysis unit during the Covid-19 pandemic. J Nephrol. 2020 Jul 27:1–3. doi: 10.1007/s40620-020-00811-3. Epub ahead of print. PMID: 32720137; PMCID: PMC7384721.
57: Jankowiak Ł, Rozsa L, Tryjanowski P, Møller AP. A negative covariation between toxoplasmosis and CoVID-19 with alternative interpretations. Sci Rep. 2020 Jul 27;10(1):12512. doi: 10.1038/s41598-020-69351-x. PMID: 32719490; PMCID: PMC7385593.
58: Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Kotfis K, Ghavami S, Łos MJ. FDA approved drugs with pharmacotherapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) therapy. Drug Resist Updat. 2020 Jul 15;53:100719. doi:10.1016/j.drup.2020.100719. Epub ahead of print. PMID: 32717568; PMCID:PMC7362818.
59: Czajkowska-Malinowska M, Kania A, Kuca PJ, Nasiłowski J, Skoczyński S, Sokołowski R, Śliwiński PS. Treatment of acute respiratory failure in the course of COVID-19. Practical hints from the expert panel of the Assembly of Intensive Care and Rehabilitation of the Polish Respiratory Society. Adv Respir Med. 2020;88(3):245-266. doi: 10.5603/ARM.2020.0109. PMID: 32706108.
60: Sosnowski R, Kamecki H, Joniau S, Walz J, Klaassen Z, Palou J. Introduction of Telemedicine During the COVID-19 Pandemic: A Challenge for Now, an Opportunity for the Future. Eur Urol. 2020 Jul 14:S0302-2838(20)30539-X. doi:10.1016/j.eururo.2020.07.007. Epub ahead of print. PMID: 32703638; PMCID:PMC7359784.

Plik zabezpieczony watermarkiem jawnym i niejawnym: 15465513A3131643

Prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak jest specjalistą w dziedzinie immunowirusologii (habilitacja na Uniwersytecie Warszawskim). Był stypendystą INRS – Institut Armand-Frappier – Institut Pasteur, Québec, Kanada (instytut naukowy zajmujący się m.in. opracowaniem i produkcją szczepionek przeciwwirusowych) oraz stażystą Institut de Recherche Clinique de Montréal (Québec, Kanada), gdzie zajmował się genetyką molekularną koronawirusów. Jako długoletni profesor i wykładowca Université du Québec à Montréal (UQAM) jednocześnie brał udział w projektach naukowych TOXEN/UQAM (Québec, Kanada) w dziedzinie toksykologii płuc.

Autor był również profesorem wizytującym na Wydziale Farmacji Uniwersytetu Medycznego Claude Bernard w Lyonie (Francja) i stypendystą francuskiego Ministerstwa Szkolnictwa i Wysokich Technologii. Brał udział w opracowywaniu ekspertyz w przyznawaniu grantów naukowych FP6 i FP7 Komisji Europejskiej (Bruksela).

Jest autorem i współautorem 130 prac naukowych, w tym ponad 20 książek i monografii. Należał do Rady Redakcyjnej Toxicology (Elsevier) oraz wykonywał recenzje naukowe dla kilkunastu międzynarodowych czasopism naukowych. W czasie pierwszej epidemii koronawirusa (2003 r.) we współpracy z Wydawnictwem Medyk (Warszawa) opublikował monografię „SARS i inne epidemie”.

Księgarnia Medyczna

ISBN 978-83-64045-94-3
9 788364 045943

Plik zabezpieczony waterm